

THESES présentées
pour l'obtention
du titre
de DOCTEUR de L'UNIVERSITE
de PARIS
(mention Sciences)
à
L'UNIVERSITE de PARIS VI

par P. FODOR

Sujet de la 1ère Thèse :

Contribution à la préparation des Thioamides Primaires et à l'étude de la réaction
des Thioesters de O. Alcoyle sur la Pyrrolidine et l'Aziridine

Sujet de la 2ème Thèse :

Proposition donnée par l'Université

.....
soutenues le 4 novembre 1971 devant la Commission composée de :

Monsieur le Professeur Pierre MAITTEPrésident

Monsieur le Professeur Paul CADIOT Examineur

Monsieur le Professeur P. REYNAUD Examineur

Monsieur le Professeur R.C. MOREAU Invité

**THESES présentées
pour l'obtention
du titre
de DOCTEUR de L'UNIVERSITE
de PARIS
(mention Sciences)
à
L'UNIVERSITE de PARIS VI**

par P. FODOR

Sujet de la 1ère Thèse :

Contribution à la préparation des Thioamides Primaires et à l'étude de la réaction
des Thioesters de O. Alcoyle sur la Pyrrolidine et l'Aziridine

Sujet de la 2ème Thèse :

Proposition donnée par l'Université

soutenues le 4 novembre 1971 devant la Commission composée de :

Monsieur le Professeur Pierre MAITTEPrésident

Monsieur le Professeur Paul CADIOT Examineur

Monsieur le Professeur P. REYNAUD Examineur

Monsieur le Professeur R.C. MOREAU Invité



112222

112222

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

112222

UNIVERSITY OF LEIDEN



CONTRIBUTION A LA PREPARATION
DES THIOAMIDES PRIMAIRES
ET A L'ETUDE DE LA REACTION DES THIOESTERS
DE O. ALCOYLE
SUR LA PYRROLIDINE ET L'AZIRIDINE

par P. FODOR

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MA FEMME

Ces recherches ont été effectuées au laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Pharmacie de Paris sous la direction de M. le professeur R.C.Moreau .

Nous tenons à exprimer notre gratitude à M. le professeur M.C.Moreau qui nous a accueillis dans son laboratoire; il n'a cessé de nous prodiguer ses encouragements et ses conseils.

Nous remercions vivement M. le professeur P.Maitte qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à M. le professeur P.Reynaud qui était pour nous pendant plus de cinq ans le meilleur maître dont les conseils éclairés nous ont permis de mener notre travail à bon terme.

Nous adressons nos remerciements aux collaboratrices du laboratoire de Microanalyse pour le soin avec lequel elles ont toujours effectué nos analyses et à Mme Houelle en ce qui concerne le Spectre Infra-Rouge.

Enfin, tous nos remerciements à nos camarades de laboratoire qui ont su maintenir autour de nous une ambiance amicale, favorable au travail.

INTRODUCTION

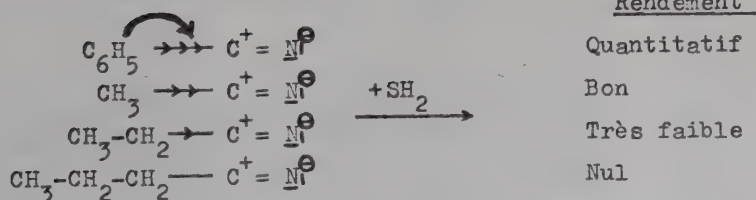
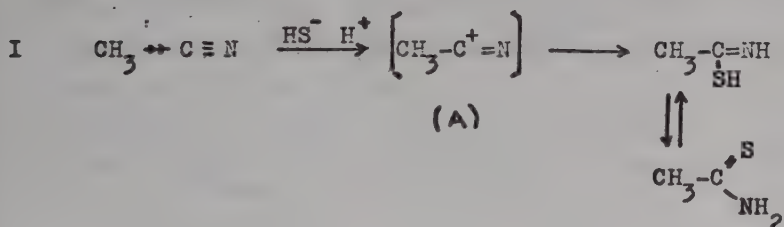
Comme nous le détaillerons plus loin, les méthodes de préparation des thioamides primaires sont peu nombreuses et n'empruntent que deux schémas : l'addition de SH_2 sur les nitriles et la transformation des amides avec le pentasulfure de phosphore; ces méthodes sont loin d'être générales : on remarque ainsi que les thioamides de la série grasse ne sont pas décrits au delà du thio-propionamide malgré leur intérêt dans la synthèse d'hétérocycles tel que le thiazole . Nous nous sommes donc attachés dans la première partie de notre travail à mettre au point une nouvelle méthode d'obtention de ces thioamides à partir des nitriles qui restent la meilleur des matières premières.

Dans la seconde partie nous avons poursuivi les travaux entrepris au laboratoire de Pharmacie Chimique , sur la préparation des thioamides à partir des thioesters de θ alcoyle ; après avoir généralisé la méthode , nous avons examiné leur réaction avec l'aziridine et ses dérivés alcoyl-2 substitués : nous avons ainsi découvert une nouvelle synthèse des Δ_2 thiazolines mono ou disubstituées -2 ,4 mettant en jeu une extension de cycle.

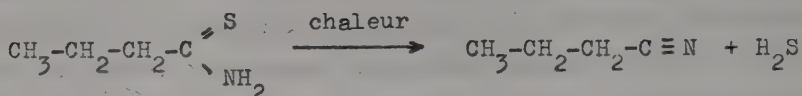
1ère PARTIE

Comme le montrent plusieurs revues (I.2.3.4.5) les thioamides primaires aliphatiques sont encore des composés peu connus. Seul le thioacétamide est courant et trouve de nombreuses applications tant en analyse, comme générateur de SH_2 , qu'en synthèse organique et dans l'industrie; le thiopropionamide a été obtenu par l'action du pentasulfure de phosphore sur le propionamide, (6) rend^t: 6% et accidentellement en cherchant à préparer le dithiopropionate d'éthyle (7). Le thiobutyramide est mal décrit et pratiquement inaccessible (6,8,9).

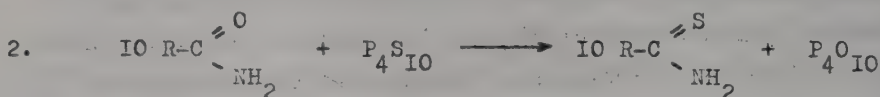
Contrairement aux thioamides aromatiques que l'on prépare aisément par addition de SH_2 sur les nitriles en milieu ammoniacal (10) ou en présence de pyridine et de diéthylamine (11), seul l'acétonitrile conduit au thioacétamide dans ces conditions. L'impossibilité de fixer directement l'hydrogène sulfuré sur les nitriles aliphatiques, même en milieu fortement basique, est liée à la perte du caractère nucléophile du carbone fonctionnel attaqué par l'ion sulfure ou du à la stabilisation de plus en plus affaiblie du carbonium intermédiaire (A).



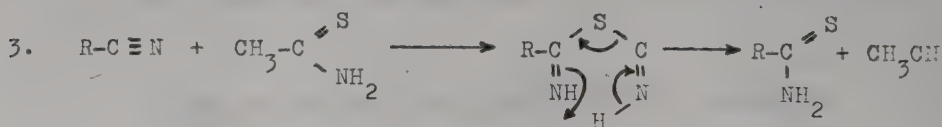
D'autre part il n'est pas possible de favoriser cette addition par un chauffage: la température entraîne en effet, une dissociation du thioamide avec régénération de nitrile et de l'hydrogène sulfuré, comme nous avons pu l'observer sur les thioamides purs que nous avons obtenus. Elle commence avant 120° pour le phenylthioacétamide (9,12).



L'autre méthode essentielle pour parvenir à ces thioamides est la réaction du pentasulfure de phosphore sur les amides (13). Malgré les perfectionnements qui lui ont été apportés (emploi de solvants tels que benzène, xylène (14), tétraline, T.H.F. ou dioxanne, pyridine (15); opérations sur de petites quantités...) les rendements dépassent rarement 30 à 40% quand on parvient au produit cherché.



Plus récemment on a proposé l'emploi du thioacétamide comme source de SH_2 . En milieu acide, il réagit avec les nitriles par une sorte de réaction d'addition-échange, schématisée en 3 (16).

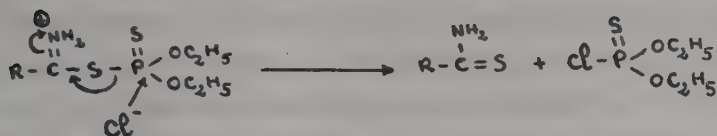


et pour laquelle on pourrait envisager un mécanisme de transfert électronique circulaire à six centres. La réaction a été appliquée en série aliphatique aux nitriles malonique et adipique.

Enfin en 1962 (17), un brevet revendique l'addition sur les nitriles de l'ester O,O'-diéthyl dithiophosphorique (facile à obtenir en faisant réagir le pentasulfure de phosphore sur l'éthanol). Le produit d'addition est ensuite coupé par l'acide chlorhydrique au niveau de la liaison soufre-phosphore: la réaction débiterait avec l'attaque du groupe Imino par le proton. 4. (5)

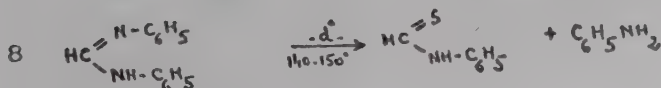
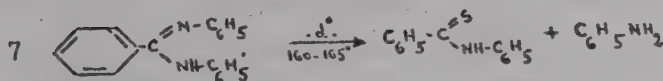
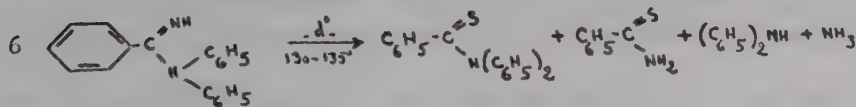
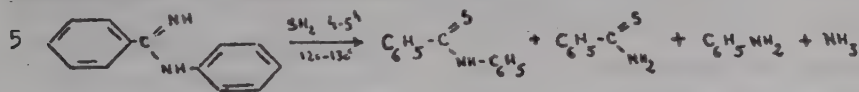


4

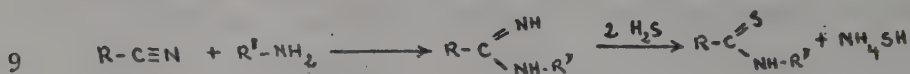


Appliquée à l'acétonitrile elle n'a pas été étendue à ses homologues: Compte tenu de ce que ces nitriles n'additionnent plus l'hydrogène sulfuré, il était intéressant d'examiner la fixation de ce gaz sur les amidines substituées. Chez ces composés, faciles à préparer le caractère positif du carbone fonctionnel est accru et devrait favoriser l'addition des éléments de l'hydrogène sulfuré sur la double liaison C=N. Cette transformation des amidines bases en thioamides sous l'effet de l'hydrogène sulfuré a été rapporté par Bernthsen en 1878 sur quatre amidines (18): 5,6,7,8:

La N phenyl et la NN' diphenylbenzamidine, et les NN' diphenylbenzamidine et formiamidine.



Elle n'a été reprise qu'une fois et sans succès par Vorlander (19) sur deux bis-amidines N-aryl substituées de l'acide oxalique. On peut en rapprocher un procédé décrit par Kindler (20) et un brevet Dupont de Nemours (21) qui consiste à additionner l'hydrogène sulfuré sur un nitrile en présence d'une amine primaire: l'hydrogène sulfuré interviendrait probablement en lysant l'amidine formée intermédiairement :9

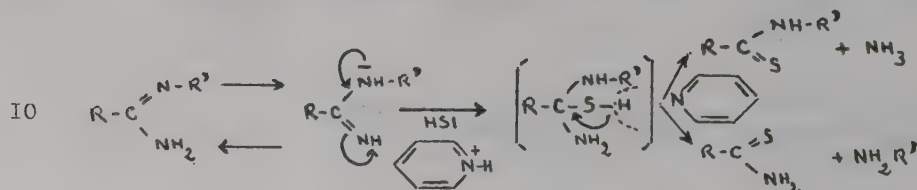


P.Reynaud et R.C.Moresau avaient déjà noté l'effet catalytique remarquable de la pyridine et de bases telles que la triéthylamine dans la préparation des thioesters de O alcoyle à partir des iminoesters et amélioré très sensiblement la méthode originale de Matsui (23). Il est probable que la pyridine favorise à la fois la formation des ions sulfurés, à l'origine de l'addition nucléophile sur la double liaison C=N et l'arrachement du proton du soufre qui commande l'élimination de l'ion amidure, se transformant en ammonium par la suite .

Conduit par ces observations, nous avons entrepris de réexaminer l'action de SH_2 sur les amidines, en vue d'obtenir des thioamides primaires. Il est bien évident que seules les amidines substituées sur un seul azote peuvent conduire à de tels thioamides. (voir formules 5,6,7,8).

Le problème présentait cependant un double aspect dans leur cas:

d'une part améliorer la transformation des amidines en thioamides d'autre part découvrir quelques substituants (alcoyle ou aryle) qui orienteraient la réaction vers la production du thioamide primaire en s'éliminant exclusivement. En effet, si nous schématisons la réaction, l'on se rend compte sur le complexe intermédiaire ((B))



((B)) ((D))

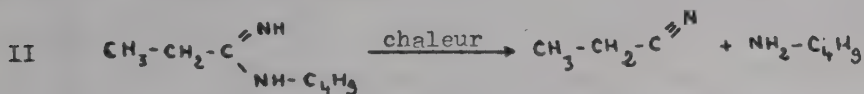
que le rabattement du doublet de l'hydrogène enlevé au soufre, peut conduire à l'élimination soit de l'ammoniac soit d'une molécule d'amine conduisant au thioamide substitué dans le premier cas, au thioamide primaire dans le deuxième. Nous avons choisi pour cette étude systématique, les séries Acétique et Phénylacétique. En effet le thioacétamide et le phénylthioacétamide sont solubles dans l'eau; tandis que leurs dérivés de substitution à l'azote ne le sont point ou peu: ce qui nous a permis dans chaque réaction, d'analyser facilement la composition du mélange de thioamide obtenu et de relier ce résultat à la nature des substituants dans l'amidine de départ.

Nous avons tout d'abord vérifié que la lyse par SH_2 avait lieu dans des conditions très douces si l'on opère en milieu pyridine-triéthylamine sur les amidines sous formes de bases et que leur transformation en thioamide s'effectuait avec de bons rendements.

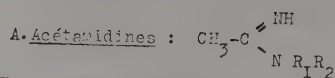
Par contre, si l'on effectue la lyse sur le benzène-sulfonate de phénylacétamidine ou le chlorhydrate de la N butyl-phénylacétamidine on récupère la matière première, quelque soient les conditions :

- milieu pyridinique en présence de triéthylamine à froid ou à 100°
- milieu alcoolique au reflux

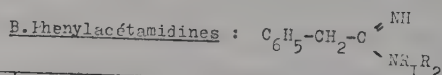
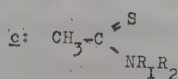
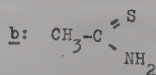
La facilité de la réaction de l'hydrogène sulfuré sur les amidines bases, en présence de pyridine et de triéthylamine, est intéressante si l'on se rappelle qu'elles sont en général assez peu stables à la chaleur; particulièrement en série aliphatique où elles ne sont pas stabilisées par résonnance avec un noyau aromatique. Nous avons rappelé plus haut qu'il en était de même pour les thioamides primaires qui prennent naissance.



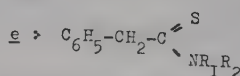
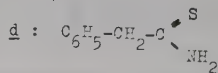
Dans une première partie, nous nous sommes efforcés de dégager le rôle de la basicité de l'azote substitué, dans la fonction amidine et celui de l'encombrement du radical alcoyle ou aryle, afin de sélectionner un substituant qui en s'éliminant exclusivement, nous conduirait au thioamide non substitué, but de notre travail.



	R ₁	R ₂	pta de l'amine éliminée	méthode	Thioamides obtenus		Amidine récupérée
					Rdts % (b)	Rdts % (c)	
I	H	C ₆ H ₅	4.60	(A)	52,5	46,5	0
II	H	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	5.09	(A)	53,5	39.0	0
III	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5.29	(A)	72.0	26.0	0
IV	H	p-Cl-C ₆ H ₄	3.99	(A)	20.0	74.0	0
V	H	n C ₄ H ₉	10.60	(B)	2-3	60-65	0
VI	H	n C ₆ H ₁₃	10.64	(A)	7-8	63	24
				(B)	6-7	64	0
V ^{bis}	H	cyclohexyl		(B)	12	45	0
VII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10.63	(B)	85	0	0



					Thioamides obtenus		
					Rdts % (d)	Rdts % (e)	
VIII	H	C ₆ H ₅		(A)	55	43	0
IX	H	p-CH ₃ -C ₆ H ₄		(A)	69	0	28
X	H	C ₂ H ₅	10.63	(A)	58.3	0	36.5
XI	H	n C ₄ H ₉		(A)	89.5	0	7
XII	H	n C ₆ H ₁₃		(B)	67	16	0
				(A)	63	2	13
XIII	H	cyclohexyl		(B)	68	25	0
XIV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		(A)	82	0	12



Réactions de SH₂ avec les Acétamidines et les Phenylacétamidines

(A) : réaction conduite à froid dans la pyridine-triéthylamine

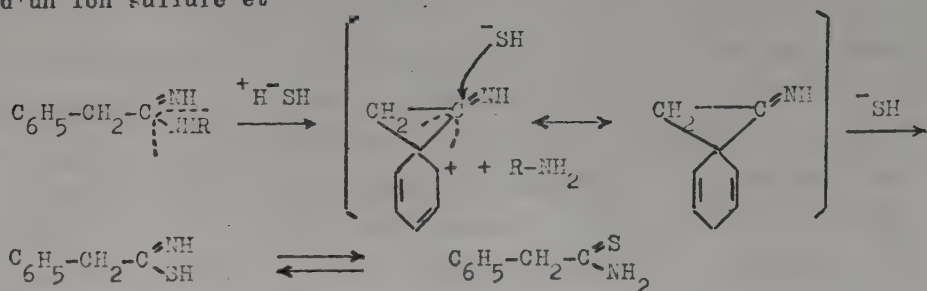
(B) : " dans la pyridine-triéthylamine 1^h à froid, suivie de 2^h de chauffage.

Notre attention s'est d'abord portée sur les amidines monosubstituées - d'une manière générale la réaction des amidines N arylées est plus facile que celle des amidines N alcoylées. Le tableau des résultats expérimentaux qui accompagne ce texte et résume l'ensemble de nos essais, montre en effet que ces aryl-amidines réagissent toutes à froid alors que la température de la pyridine au reflux est nécessaire pour que la lyse soit complète avec les N alcoyl-amidines. On peut noter aussi que, à substituants identiques ou voisins, la lyse est plus facile en série phenylacétique (VI et XII) (VI et XI); Dans quelques cas nous n'avons isolé que le thioamide non substitué (réactions IX, X, XI). Ceci ne s'observe qu'en série phenylacétique. Dans tous les autres cas, on obtient un mélange en proportions variées de thioamides substitué et non substitué.

Le tableau met aussi en évidence le rôle favorable de la basicité du radical aminé sur son élimination : on note en effet que les rendements en thioamide non substitué croissent lorsque l'on passe de la N phenyl à la N tolyl puis N p-méthoxyphenylacétamidine, suivant ainsi le pKa décroissant des bases éliminées (réactions I, II, III). Il en est de même en série phenylacétique (réactions VIII, IX). Si ce pKa s'abaisse notablement (réaction IV sur la p-chlorophenylacétamidine), le rendement en thioacétamide tombe à 20% et parallèlement celui du N p-chlorophenyl thioacétamide s'élève à 74%. Cependant la basicité du radical aminé n'est pas le seul facteur en jeu, sinon le départ d'ammoniac devrait l'emporter dans tous ces exemples; un facteur stérique doit donc également intervenir, pouvant même devenir prépondérant. Il rendrait compte de l'élimination constante de l'amine aromatique dans le cas des amidines N arylées (exemple I, II, III, IV, VIII, IX). Ces observations nous ont conduit à essayer la lyse d'une amidine NN dialcoyl-substituée dans laquelle se trouveraient additionnés les effets d'une forte basicité et ceux de la compression stérique. on sait en effet, comme l'a montré Eschenmoser (24) que la compression peut jouer un rôle "moteur" essentiel.

Nous pensons qu'il faut voir dans la plus grande facilité observée dans la lyse des phenylacétamidines, un effet d'assistance du noyau aromatique : la participation des groupes phényle, sous forme d'ion phénonium, a été clairement démontrée par Cram en 1949 (*) au cours

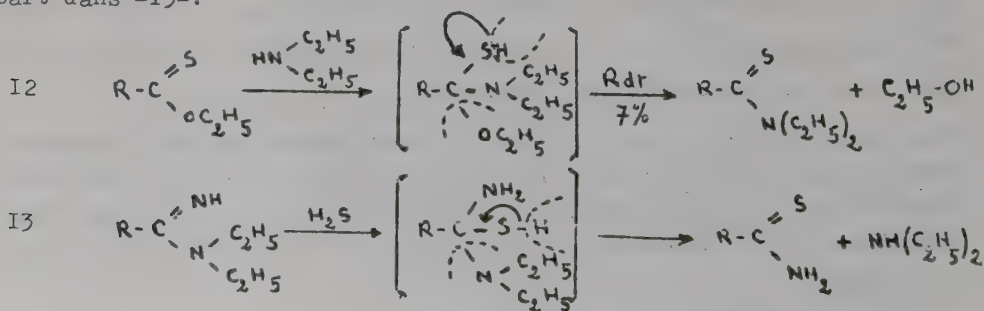
de son étude sur l'acétolyse des stéréoisomères du tosylate de phenyl - 3 butyle : la lyse de l'hydrogène sulfuré passe sans doute, dans la série phenylacétique, par l'intermédiaire d'un ion phénonium, dérivé de la cyclopropanone imine-2- qui se forme en expulsant de préférence l'azote porteur de l'alcoyle : cet ion est ensuite réouvert par l'attaque d'un ion sulfure et



transformé en thioamide. En plus de la plus grande facilité observée dans la lyse des phenylacétamidines, le fait que l'on obtienne toujours le thioamide non substitué de façon prépondérante sinon essentielle, est un argument qui vient aussi à l'appui de cet effet d'assistance: en effet dans l'attaque nucléophile du noyau aromatique, on peut prévoir que ce sera l'azote dont le doublet de liaison est le plus disponible, qui sera éliminé; cet effet est visible, si l'on compare les lyses de la N phenyl et de la N p tolyl phenyl acétamidines.

Reynaud, Moreau, Samama avaient d'autre part (25) noté que contrairement à certaines amines secondaires telles que la pipéridine, la morpholine, ou la diméthylamine, la diéthylamine ne se condensait directement avec les thionesters qu'avec un faible rendement (7%) par suite de son encombrement -I2-. En présence d'un agent de condensation (amino-magnésien), le rendement en NN diéthyl thioamide, peut être porté à 65% mais il reste encore loin de ceux que l'on obtient directement (90-98%) avec les amines secondaires précitées.

On pouvait donc penser que l'encombrement de la diéthylamine, qui rend son approche difficile dans la réaction -I2-, favoriserait son départ dans -I3-.



Les NN diéthylacétamidines et phenylacétamidines sont effectivement lysées par l'hydrogène sulfuré avec élimination exclusive de diéthylamine et production de thioacétamide et phenylthioacétamide respectivement . (réactions VII et XIV).

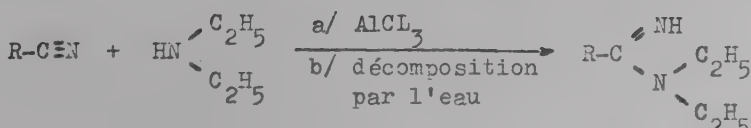
La réaction conduite avec les NN dipropyl et NN dibutylamidines, conduit au même résultat et confirme le rôle joué par la basicité et l'encombrement du groupe amino partant; toutefois par suite de réactions secondaires, les rendements n'atteignent pas ceux que l'on obtient avec les NN diéthylamidines.

Nous avons donc appliqué ce résultat à huit amidines NN diéthyl substituées aliphatiques correspondant aux acides homologues de la série acétique: leur lyse par SH_2 conduit régulièrement et essentiellement au thioamide primaire; les rendements oscillent entre 62 et 85%; les diéthylamidines étant d'un accès facile, comme nous le verrons, le procédé est donc général et présente un intérêt préparatif évident. Il est le seul actuellement qui donne accès régulièrement à ces thioamides primaires au delà du thioacétamide.

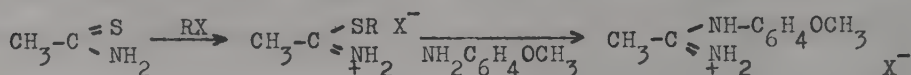
Ces thioamides que nous décrirons en détail dans la partie expérimentale, sont des corps cristallisés blancs fondant aux environs de 50° pour la plupart. Seuls sont huileux à la température ordinaire le thiobutyramide et le thiovaléramide. Sous un vide suffisant pour que leur température d'ébullition ne dépasse pas 120° , ils distillent sans décomposition. Les deux premiers termes sont assez solubles dans l'eau; tous sont très solubles dans les solvants organiques excepté l'hexane et l'éther de pétrole.

Nous décrirons également un certain nombre de nouveaux thioamides N substitués obtenus au cours de l'étude générale: le meilleur moyen pour les préparer reste la mise en œuvre de la réaction des thionesters sur les amines (25) . .

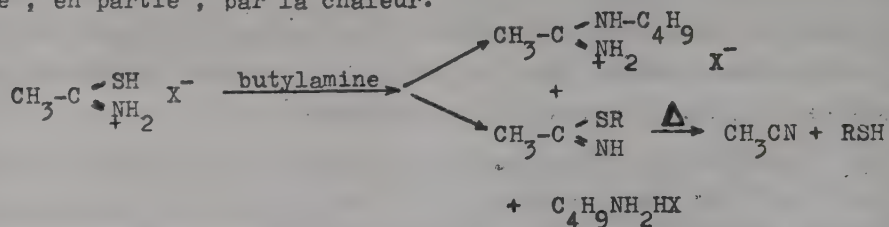
Les amidines substituées nécessaires, ont été synthétisées à l'aide de deux méthodes: (procédé D) addition des amines sur les nitriles en présence de chlorure d'aluminium. Cette méthode due à Oxley et Short (26) a été employée en particulier pour les NN dialcoyl amidines:



Dans la série acétique nous avons obtenu les amidines N aryl ou N alcoyl substituées à partir du thioacétamide qui est un produit du commerce. Celui-ci est transformé en sel de thioiminoester par addition d'un halogénure ou d'un sulfate d'alcoyle : la réaction de ce sel avec les amines conduit aux amidines (procédé A). Ce procédé, découvert au laboratoire de Pharmacie Chimique, et analogue à la réaction des sels d'isothiouraniums, nous a donné d'excellents résultats (27) .



Avec les amines aliphatiques telle que la butylamine, qui sont des bases fortes, le rendement est parfois affaibli comme l'ont montré les auteurs cités (27). Dans ce cas en effet, le sel de thioiminoester est déplacé et la base correspondante peu stable est décomposée, en partie, par la chaleur.



Malgré cette réaction secondaire à craindre, nous avons obtenu la cyclohexylacétamidine avec un bon rendement .

BIBLIOGRAPHIE

- I P.Chabrier, S.H.Renard
Bull.soc.chim. (1949) D.272
- 2 A.Schlöberl dans Houben-weil: Methoden der Organischen chemie
tome 9 741 Ed: G.Thieme Stuttgart 1955
- 3 R.N.Hurd, G.de la Matter
Chem.Review (1961) 61 45
- 4 E.E.Reid
Org.Chem. of bivalent Sulfur tome IV
Ed: Chemical Publishing Co N-Y 1962
- 5 W.Walter, K.D.Bode
Angew.chem. (1966) 78 517
- 6 A.G.Pessina
Zur.Obsch.Chim. (1939) 2 807
Chem.Zentr.Blatt. (1940) 1 544
- 7 C.S.Marvell, P.de Radzitsky, J.J.Brader
J.Amer.chem.soc. (1955) 77 5997
- 8 K.Kindler
Ann. (1927) 452 118
- 9 U.S.P. 2845.449(1958) -
Chem.Abstr. (1959) 53 4221
- 10 A.Bernthsen
Ann. (1877) 184 290 et 321
- 11 A.E.S.Fairfull, J.L.Lowe, D.A.Peak
J.amer.chem.soc. (1952) 742
- 12 A.Bernthsen
Ann. (1877) 184 296
- 13 A.W.Hoffmann
Ber. (1878) 11 340

- I4 Reissert
Ber. (1904) 37 3709
- I5 E.Klingsberg , D.Papa
J.A.C.S. (1951) 73 4988
- I6 E.C.Taylor , J.A.Zoltewiez
J.A.C.S. (1960) 82 2656
- I7 H.G.Schicke , G.Schrader (Bayer)
Chem.Zentr. (1963) 291
- I8 A.Bernthsen
Ann. (1878) 192 1-60
- I9 C.Vorlander
Ber. (1891) 24 803
- 20 K.Kindler
Ann. (1923) 431 187
- 21 U.S.P.
2201.170 Dupont de Nemours. C.A. (1940) 34 6388
- 22 P.Reynaud , R.C.Moreau
Bull.soc.chim.F. (1964) 2999
- 23 M.Matsui. Mem.Coll.Eng. Kyoto (1908) I 285-98
Chem.zentr.Blatt. (1909) 3 423
- 24 Eschenmoser H.A.
- 25 P.Reynaud , R.C.Moreau , J.P.Samama
Bull.soc. chim.F. (1965) 3623
- 26 P.Oxley , J.F.Short
J.C.S. (1946) 147
- 27 P.Reynaud , R.C.Moreau , Nguyen Hong Thu
C.R.Acad-Sci. (1961) 253 2540
- 28 Cram
J.A.C.S. (1949) 71 3863

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

Nous décrirons en premier lieu les diverses amidines mono-substituées puis disubstituées que nous avons mises en œuvre dans la lyse par l'hydrogène sulfuré.

Amidines monosubstituées

Série acétique-

Iodométhylate de thioacétamide ou iodhydrate de thioacétimide de méthyle.

A 75g de thioacétamide sec (1 mol) en solution dans 200 ml d'acétone anhydre, on ajoute 149 g. d'iodure de méthyle (1 mole) en agitant à la main. Après quelques instants le milieu s'échauffe et la solution ne tarde pas à commencer à cristalliser. On refroidit sous un courant d'eau. Après un repos de huit heures le iodométhylate est essoré et lavé avec un peu d'acétone sèche. Rdt: 80%

Il est préférable de ne pas stocker le thioiminoester plus de huit jours.

Np-méthoxyphenyl-acétamidine (procédé E)

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant surmonté d'un tube à chlorure de calcium, 12,3 g de p-anisidine (0,1 mol) sont mélangés avec

100 ml d'éthanol anhydre; l'on ajoute 21,7 g (0,1 mol) de iodhydrate de thioacétimide de méthyle et porte au reflux 4 h sous la hotte.

Après évaporation à sec, le résidu cristallisé constitué par le iodhydrate de l'amidine substitué est lavé à l'éther à trois reprises, il pèse 51 g; Rdt/ 88% ; F: 178-92° (éthanol)

Passage à la base: 6 g de produit brut sont dissous dans 15 ml d'eau.

La solution est refroidie à 0° et alcalinisée à

l'ammoniaque; l'amidine est rapidement extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après le départ du solvant on obtient 3 g de N p-méthoxyphenyl acétamidine. F: 77° (benzene)

Analyse: $C_9H_{12}N_2O$

M=164

Calc: %: C: 65,83

H: 7,37

N: 17,06

Tr. : 65,85

7,31

17,25

-N cyclohexyl-acétamidine (Procédé E)

On chauffe 4h au reflux sous la hotte, 9,8g de cyclohexylamine (0,10 mol) avec 21,7g de iodhydrate de thioacétimide de méthyle (0,10 mol) en solution dans 100 ml d'éthanol. L'évaporation sous vide de l'éthanol, donne un résidu cristallisé de iodhydrate de N cyclohexyl acétamidine.

Rdt: 81%

F: 163-4° (acétone)

Analyse: $C_8H_{16}N_2, HI$

M=268

Calc: C: 35,85

H: 6,34

N: 10,44

Tr. : 35,81

6,49

10,49

La base s'obtient comme ci-dessus. F: 96° (éther de pétrole)

N-phenyl acétamidine (Procédé B)

Dans un gros tube en pyrex de 20 cm de long, et 5 cm de diamètre, on mélange 8,2g d'acétonitrile (0,2 mol) avec 18,6g d'aniline (0,2 mol) et on ajoute 27,6g de chlorure d'aluminium pur pulvérisé (0,2 mol). On agite à la main et avec un gros thermomètre. Une vive réaction démarre aussitôt et la température s'élève vers 150°. Le chlorure d'aluminium entre en solution. Par refroidissement, la solution devient visqueuse et quand elle atteint 60°, elle est versée sur 300 ml d'eau. Le tube est rincé au moyen de plusieurs lavages avec cette solution. Quand la dissolution est complète, on extrait à l'éther à 2 reprises pour éliminer les produits solubles puis refroidit vers 0°, on ajoute 50 ml d'éther et alcalinise avec une solution de soude 5 N.

Après plusieurs extraction à l'éther, séchage des extraits sur Na_2SO_4 , on chasse le solvant ; le résidu solide est constitué de N phenyl-acétamidine. F: 65° (cyclohexane) E: 0,2 113°- Rdt: 47%

Analyse: $C_8H_{10}N_2$

M= 134

Calc % C: 71,28

H: 7,83

N: 20,89

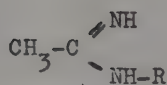
Tr. 71,61

7,51

20,88

Déjà obtenu par Bernthsen (I)

Les autres acétamidines ont également été préparées selon le procédé (D). Le tableau suivant rassemble résultats et analyses concernant ces amidine



ttér.	R	P.F	E	Rdt%	Analyses	C	H	N
(2)	$\text{CH}_3-\langle \text{C} \rangle$	108° (C ₆ H ₆)		88,2	C ₉ H ₁₂ N ₂ = 148	Calc: 72,94	8,16	18,90
						Tr. 72,94	8,27	19,07
(3)	$\text{Cl}-\langle \text{C} \rangle$	114-115° (C ₆ H ₆)		95,5	C ₈ H ₉ N ₂ Cl = 168,5	57,09	5,48	16,60
						56,97	5,34	16,61
	$\text{n C}_4\text{H}_9$	huile 65° incolor 0,08mm		35	C ₆ H ₁₄ N ₂ = 114	63,11	12,36	24,53
						63,07	12,57	24,36
	$\text{n C}_6\text{H}_{13}$	Huile 103° 0,1mm		52	C ₈ H ₁₈ N ₂ = 142			

Acétamidines Monosubstituées (Procédé D)

Série Phenylacétique-

Toutes les amidines de cette série ont été obtenues selon le procédé D.

N Hexyl phenylacétamidine

Dans un gros tube en pyrex, on place 11,7 g de cyanure de benzyle (0,1 mol) et 10,1 g de n-hexylamine (0,1 mol). Après avoir mélangé, on ajoute, en agitant avec un gros thermomètre, 13,85 g de chlorure d'aluminium (0,1 mol), pur et pulvérisé; la température s'élève rapidement à 210° environ et la totalité du sel d'aluminium entre en solution. Quand la température est redescendue vers 60°, le mélange épais est repris avec 300 ml d'eau. La solution obtenue est lavée deux fois avec 50 ml d'ether puis, elle est refroidie, alcalinisée à l'ammoniaque concentrée et extraite avec quatre fois 60 ml d'ether. Le séchage des extraits sur Na₂SO₄ puis l'évaporation sous vide du solvant, laissent un résidu cristallisé.

P = 18,5 g - F: 65° (ether de pétrole) - Rdt: 85%

Plusieurs cristallisations dans l'ether de pétrole ne changent pas son point de fusion.

Analyse: C₁₄H₂₂N₂ M = 218

Calc % C: 77,01 H: 10,16 N: 12,83

Tr. 76,88 10,03 12,64

Les autres phenylacétamidines N alcoylées ou arylées sont rassemblées dans le tableau ci-après:.

Littér.	R	P.F.	E	Rdt%		C	Analyses	H	N	Cl
(4)		I39a (C ₆ H ₆) chlorhydrate 202a (éthanol)		85	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ = 210	cal tr.	79,96 80,10	6,71 6,76	13,32 13,15	
(4)		II7a (C ₆ H ₆) chlorhydrate 211a (éthanol)		80	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ HCl = 246,5 C ₁₅ H ₁₆ N ₂ = 224 C ₁₅ H ₁₆ N ₂ HCl = 260,5	68,15 68,14	6,08 6,24	11,36 11,49	14,40 14,18	
(5)	C ₂ H ₅		II9a/O, I _{dm}	60	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ = 162		80,32 80,57	7,19 7,36	12,49 13,03	
	C ₄ H ₉		I30-4a/ 0,2mm	67	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ = 190					
		chlorhydrate I46-7a (éthanol)			C ₁₂ H ₁₈ N ₂ HCl = 226,5	63,57 63,57		8,38 8,70	12,36 12,18	15,67 15,37
(6)	cyclohexyl	II8-9a (acétone) chlorhydrate 298a (hygroscopique)		70	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ = 216 C ₁₄ H ₂₀ N ₂ HCl = 252,5	77,73 77,60		9,32 9,35	12,95 12,85	

-Phénylacétamidines monosubstituées- (Procédé D)

II - AMIDINES DISUBSTITUEES

Elles ont été préparées suivant (D) - Certaines ont été distillées et analysées. Mais en général, elles ont été mises à réagir avec l'hydrogène sulfuré sous forme brute.

La volatilité de la diéthyl amine et sa réaction, en général moins violente avec les nitriles, nécessitent un mode opératoire un peu différent - Nous décrirons à titre d'exemple la préparation de la NN diéthyl valéramidine :

Dans un gros tube en pyrex, refroidi extérieurement à -20° par un bain de carboglace-acétone, on introduit 13,85 g de chlorure d'aluminium pur et finement broyé (0,10 mol), puis 7,3 g de diéthyl aminé goutte à goutte - Le complexe formé, on laisse la température remonter à l'ambiance, puis on ajoute 6,9 g de valéronitrile en agitant avec un gros thermomètre - La température s'élève à 80° et la masse pateuse se liquéfie - Le tube est porté rapidement dans la flamme d'un bunsen, en triturant la masse jusqu'à ce qu'elle atteigne 180° à l'intérieur - On laisse refroidir (jusqu'à 60° environ) et on verse dans 50ml d'eau - La masse sirupeuse se dissout en totalité et la solution est lavée trois fois à l'éther pour éliminer éventuellement un peu de nitrile - Après refroidissement vers 0° , elle est alcalinisée à la sonde 5N et épuisée à l'éther. Les extraits après séchage sur Na_2SO_4 et départ du solvant laissent un résidu huileux, constitué par la diéthylvaléramidine - Rdt 82 % ; et est utilisé directement pour préparer le thioamide.

Certaines amidines ont été distillées et analysées ; on trouvera la liste de ces produits ci-après.

-Amidines disubstituées- (I)

Diéthyl phenyl acétamidine $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ E: II3-II4² Rdt: 55% (7)
0,2

Diéthyl acétamidine $\text{CH}_3\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ E: 42² Rdt: 80%
0,1
Analyses: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$ M= 114
calc. C%: 63,11 H: 12,36 N: 23,81
tr. 63,33 12,16 24,01

Picrate: F= 146² (éthanol) Analyses: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$ M= 343
calc. C%: 67,41 H: 12,68 N: 19,58
tr. 67,51 12,76 19,70

Diéthyl propionamidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ E: 45² Rdt (produit brut)
0,1 76%

Dipropyl propionamidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2 \end{smallmatrix}$ huile 90,5%

Dibutyl propionamidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2 \end{smallmatrix}$ " 91%

Diéthyl butyramidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ huile Rdt: 76%

Diéthyl isobutyramidine $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \text{-CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ " 65%

Diéthyl valéramidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ " 82%

Diéthyl isovaléramidine $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ " 72%

Diéthyl caproamidine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ " 74%

Diéthyl isocaproamidine $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{smallmatrix}$ " 72%

III — LYSE des AMIDINES par L'HYDROGENE SULFURE

I/ Amidines monosubstituées

Dans les deux séries examinées, le traitement du produit réactionnel est le même. Seules les conditions de la lyse par l'hydrogène sulfuré sont différentes.

Quand le substituant à l'azote de l'amidine est aromatique, la lyse a lieu à froid, même avec les acétamidines. Dans les deux séries mono alcoyl substituées, il est préférable d'opérer dans les solvants au reflux; cette règle est en particulier valable pour les homologues des acétamidines: propionamidines, butyramidines, etc... qui sont plus difficiles à transformer en thioamides.

Lyse de la N phenyl phenylacétamidine: Phenylthioacétamide et N phenyl thioacétamide (méthode A)

Dans un ballon de 100 ml à deux tubulures, équipé avec un tube de barbotage et une garde à chlorure de calcium, on introduit 2,10g de N phenyl phenylacétamidine, 15 ml de pyridine et 1,4g de triéthylamine sèche. La solution est traitée par un courant d'hydrogène sulfuré pendant 3 heures. Le ballon bien bouché est laissé au repos une nuit; les solvants sont chassés sous vide à la température du bain-marie. Le résidu, huileux et coloré, est repris avec 20 ml d'HCl 1/5. Le précipité cristallisé qui se sépare est constitué d'un mélange de deux thioamides; sec, il pèse 1,745g. La solution acide renferme du Phenylthioacétamide et éventuellement de l'amidine non transformé.

a/ le précipité est mis à digérer pendant 15 minutes avec 20 ml d'eau bouillante; le passage sur filtre plissé permet de séparer d'une part, une huile qui est retenue sur le filtre ou elle ne tarde pas à cristalliser. Elle est constituée par le N phenyl phenylthioacétamide. P = 0,960 - F: 78° (éther de pétrole) - Rdt: 55% - d'autre part : le Phenylthioacétamide qui cristallise dans l'eau par refroidissement. P = 0,784 g - F: 91° -

b/ La solution acide est neutralisée à pH 6 avec de la lessive de soude puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est séché complètement au dessiccateur; par trituration avec trois volumes de 20 ml d'éther, il cède 0,08 g de Phenylthioacétamide pur. On obtient donc au total 0,864 g de ce thioamide soit 43%. On peut vérifier, en reprenant à l'eau le résidu précédent, après son épuisement à l'éther et en l'alcalinisant, qu'il ne renferme pas d'amidine de départ

NB: il arrive dans certaines réactions qu'il se forme un peu de soufre par oxydation: on le retrouve dans le précipité principal, qu'il faut alors reprendre à l'ethanol pour l'éliminer. L'évaporation de l'alcool permet de récupérer le mélange des thioamides que l'on sépare à l'eau chaude.

Analyses: N phenylthioacétamide - $C_{14}H_{13}NS$ - $M = 227$

Calc. %	C: 73,99	H: 5,77	N: 6,16
	73,83	5,93	6,23

Phenylthioacetamide - C_8H_9NS - $M = 151$

Calc. %	C: 63,56	H: 6,00	N: 9,27
	63,64	6,01	9,08

Ces deux thioamides ont déjà été décrits (8) (9).

- Lyse de la N hexyl phenylacétamidine : phenylthioacétamide et

N (hexyl) phenylthioacétamide

On opère dans un ballon à trois cols, pourvu d'un tube de barbotage, d'un réfrigérant ascendant surmonté d'un tube à chlorure de calcium et d'un thermomètre.

En opérant à froid comme précédemment (methode A), on récupère 13% de l'amidine mise en réaction - 63% de phenylthioacétamide et 2% de N hexyl phenylthioacétamide : $F = 54^\circ$ (benzène - éther de pétrole)

En portant le mélange au reflux pendant deux heures (méthode B), durant lesquelles l'hydrogène sulfuré sec barbotte vivement dans la solution et après le traitement donné plus haut, le rendement en N n hexyl phenylthioacétamide s'élève à 16%; celui du phenyl - thioacétamide varie peu.

Analyses: N n hexyl phenylthioacétamide - $C_{14}H_{21}NS$ - $M = 235$

Calc. %	C: 71,43	H: 8,99	N: 5,95
Tr.	71,36	8,97	6,00

2 / Amidines N N disubstituées: nous donnerons comme exemple la

Lyse de la N N diéthyl valeramidine : thiovaléramide (méthode C)

5 g de diéthyl valéramidine fraîchement préparés, obtenus comme il a été décrit plus haut, sont mélangés avec 30 ml de pyridine et 4,2 ml de triéthylamine (séchés), dans un ballon de 100 ml à trois tubulures équipé avec un tube de barbotage et un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium. Pendant une heure on fait passer SH_2 à la température ambiante. Puis le mélange est porté 2 heures au reflux tout en poursuivant le barbotage de l'hydrogène sulfuré. Après une nuit de repos, les solvants sont chassés sous vide au bain marie. Le résidu obtenu est repris avec 5 ml d'éthanol absolu. La filtration permet de séparer un peu de soufre et l'évaporation de l'alcool donne un résidu huileux qui est distillé. On obtient 2,25 g d'une huile jaune.

E: 104°

E: 94°

Rdt: 58 - 60%

$n_D^{23} = 1,5443$

0,1 mm

0,05 mm

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NS}$ M= 117

Calc.% C: 51,26 H: 9,46 N: 11,96

Tr. 50,90 9,39 11,77

N.B. au cours de la lyse, l'amine libérée vient se condenser dans le réfrigérant sous forme de sulfhydrate; il faut veiller à ce que ces cristaux n'obstruent pas l'appareil (cas des dipropyl ou dibutylamidines).

Thioacétamides à partir des

Amidines lysées par SH_2	Méthode	Thioamides obtenus. Rdts %	P.F.
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	A	Thioacétamide 52 N phenylthioacétamide 46,5	110-111° (benzène) 75° (toluène-hexa)
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl (p)} \end{array}$	A	Thioacétamide 20 Np-chlorophenylthioacét. 74	139-140° (éthanol)
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \text{ (p)} \end{array}$	A	Thioacétamide 53,5 N p-Tolylthioacétamide 39	132° (éthanol)
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \text{ (p)} \end{array}$	A	Thioacétamide 72 p-méthoxyphenylthioacét. 26	109° (éthanol)
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9 \text{ n} \end{array}$	B	Thioacétamide 3 n Butylthioacétamide 60,65	
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{13} \text{ n} \end{array}$	A	Thioacétamide 7 N n hexylthioacétamide 64	
$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \text{ (cyclohexane)} \end{array}$	B	Thioacétamide 12 N cyclohexylthioacétamide 44	65° critaux jaun

monosubstituées

.E.	Réf.	Analyses	C	H	N	S
	(10)	$C_8H_9NS = 151$ Cal.% tr.	63,56 63,68	6,00 6,03	9,27 9,11	21,17 21,20
		$C_8H_9ClNS = 185$ Cal.% tr.	51,73 51,39	4,31 4,26	7,55 7,56	
	(11)	$C_9H_{11}NS = 165$ Cal.% tr.	65,44 65,33	6,71 6,74	8,48 8,47	
	(12)	$C_9H_{11}NOS = 181$ Cal.% tr.	59,66 59,73	6,12 5,89	7,73 7,70	
5 = 95° jaune	(13)	$C_6H_{13}NS = 131$ Cal.% tr.	54,94 55,05	9,99 9,84	10,68 10,98	iodométhylate: F : 92°
: 121° n _D ²² = 1,5190		$C_8H_{17}NS = 159$ Cal.% tr.	60,34 60,36	10,76 10,57	8,80 9,01	
	(14)	$C_9H_{11}NS = 165$ Cal.% tr.	61,12 60,69	9,62 9,42	8,91 8,98	

Phenylthioacétamide à partir des phenylacétamides monosubstitués

Amidines lysées par SH ₂	Méthode	Thioamides obtenus Rdt %	P.F.	Ref.	Analyses
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	A	Phenylthioacétamide: 69 N p.Tolylphenylthioacétamide: 0 Amidine récupérée: 28			
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{C}-\text{NHC}_2\text{H}_5 \end{array}$	A	Phenylthioacétamide: 58 N éthylphenylthioacétamide: 0 Amidine récupérée: 36,5			
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{C}-\text{NHC}_4\text{H}_9 \end{array}$	A	Phenylthioacétamide: 90 N butylphenylthioacétamide: 0 Amidine récupérée: 7			
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	B	Phenylthioacétamide: 68 N cyclohexylphenylthioacétamide: 25 Amidine récupérée: 0	722	(15)	Calc.% 72,12 8,05 6,05 Tr. 72,07 8,21 6,00 C ₁₄ H ₁₉ NS = 233

Thioamides primaires à partir des amidines dialcyl substituées

Amidine lysée par SH ₂	Méthode	Thioamide obtenu	Rdt: %	P.P.	Autres constantes	Ref	Analyses	C	H	N	S
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	85	109			$\text{C}_2\text{H}_5\text{NS} = 75,07$ Calc. 32,00 6,71 18,66 42,63 Tr. 31,95 6,61 18,65 42,60				
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	72	40(a)	E: 80° 0,105mm	(16)	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NS} = 89,09$ Calc. 40,44 7,92 15,72 35,92 Tr. 40,40 7,83 15,63 35,85				
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	C	-ds-	50	"	"						
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	C	-ds-	35	"	"						
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	70	Huile jaune	E: 88,58 0,1	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NS} = 103,12$ Calc. 46,56 8,80 13,58 31,03 Tr. 46,40 8,72 13,74 31,00					
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	71	41(a)	E: 85,58 0,1		$\text{C}_4\text{H}_9\text{NS} = 103,12$ Tr. 46,38 8,73 13,61				
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	82	Huile jaune	E: 94° 0,05	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NS} = 117,15$ Calc. 51,26 9,46 11,96 Tr. 50,96 9,39 11,77					
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	68	47(b) cristaux blancs			$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NS} = 117,15$ Tr. 50,99 9,41 12,23				
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	82	48(a) cristaux blancs			$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NS} = 131,17$ Calc. 54,94 9,39 10,58 24,40 Tr. 54,94 9,67 10,68 24,40				
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	76	43(b) cristaux blancs			$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NS} = 131,17$ Tr. 54,81 9,69 10,83				

(a): éther de pétrole - (b): benzène-éther de pétrole

BIBLIOGRAPHIE

- I A.Bernthsen
Ann. (1877) I84 358
- 2 A.Bernthsen, H.Trompetter
Ber. (1878) II 1756
- 3 S.Birtwell
J.C.S. (1952) I279
- 4 A.Bernthsen
Ann. (1877) I84 345
- 5 R.Delaby, P.Reynaud, F.Lilly
C.R.Ac.Sc. (1958) 246 2905
- 6 P.Oxley, M.W.Partridge, W.F.Short
J.C.S. (1947) IIIO
- 7 R.Delaby, P.Reynaud, F.Lilly
Bull.Soc.chim.F. (1961) 2067
- 8 H.Saikachi, T.Hisano
Yakugaku Zasshi (1961) 8I 59-63
- 9 A.Bernthsen
Ann. (1877) I84 222
- IO A.W.Hoffmann
Ber. (1877) II 339
- II Brevet anglais
604.032 (1948) C.A. (1949) 43 688 g
- I2 K.Fries, E.Engelbertz
Ann (1914) 407 207
- I3 M.J.Slatte
J.A.C.S. (1942) 64 2722
- I4 Brevet américain
2525.075 (1950) C.A. (1951) 45 3412e
- I5 J.Baddiley
J.C.S. (1950) 3693
- I6 A.G.Pessina
Z.Obsch.chim. (1939) 2 807
Chem.Zent.Bl. (1940) I 544
- I7 C.S.Marvell, P.de Radzitski, J.J.Brader

2ème PARTIE

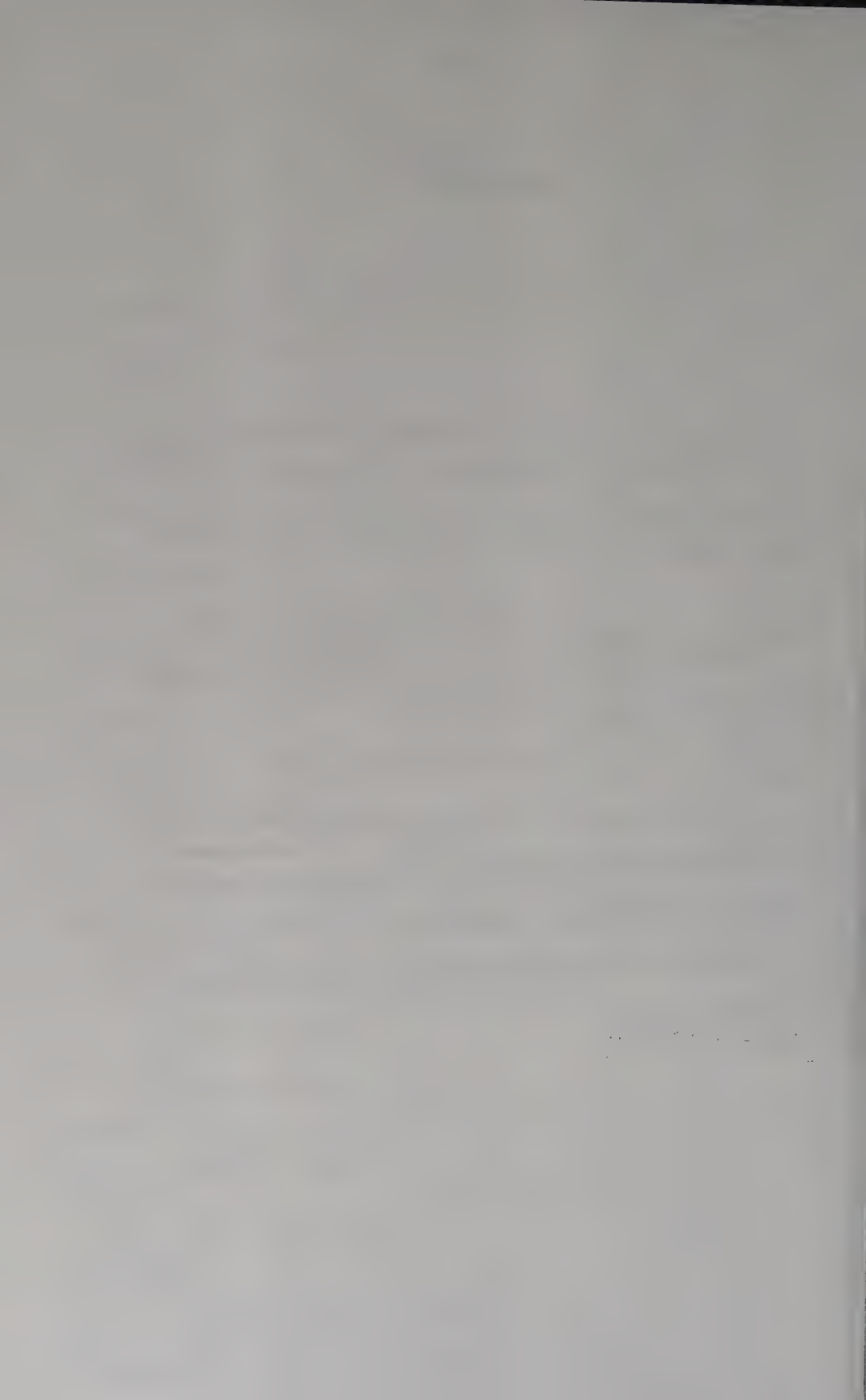
P.Reynaud, R.C.Moreau, J.P.Samama (I) dans une étude générale de la réaction des amines avec les thioesters de O-alcoyle, ont montré que les amines secondaires réagissent à froid, pour donner des thioamides disubstituées sur l'azote selon la réaction type:



La réaction a lieu en particulier avec la pipéridine, qui conduit à des pipéridinothioamides. (I)



Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons poursuivi cette étude en examinant successivement la réaction des thioesters de O-alcoyle avec la pyrrolidine et l'éthylène-imine, cycles azotés à 5 et 3 chaînons, homologues inférieurs de la pipéridine. Comme on pouvait s'y attendre, le cours suivi par la réaction avec ces deux amines, est bien différent et nous l'examinerons dans deux chapitres séparés.

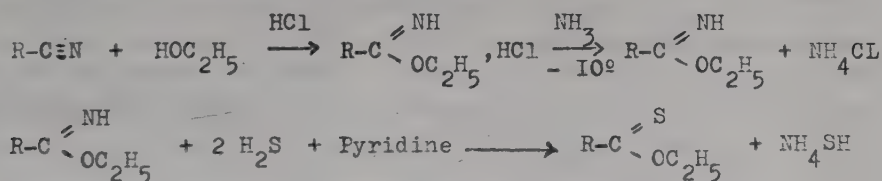


CHAPITRE I

Réaction des Thionesters avec la pyrrolidine

4. Les Thionesters qui représentent la matière première essentielle se préparent sans difficultés suivant un procédé découvert par MATSUI (2) et sensiblement amélioré par P.Reynaud, R.C.Moreau, en faisant réagir les iminoesters bases avec l'hydrogène sulfuré en présence de pyridine (3).

Les iminoesters bases nécessaires, sont obtenus en déplaçant leurs chlorhydrates par l'ammoniac en milieu anhydre (4).

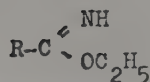


Dans les tableaux qui vont suivre, le tableau I rassemble les iminoesters que nous avons préparés en précisant la durée du contact entre le nitrile, l'alcool et l'acide chlorhydrique anhydre ; et le tableau II réunit les Thioesters de O-éthyle.

La réaction des iminoesters avec l'hydrogène sulfuré en milieu pyridinique est rapide: en série aliphatique, il ne faut pas laisser le contact se poursuivre au delà de une heure après la fin du passage de SH_2 , car des réactions secondaires se développent entre le sulfure d'ammonium et le thionester formé et contribuent à abaisser le rendement.(3).

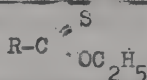
Les produits rapportés sans référence n'ont pas encore été décrits.

Tableau I



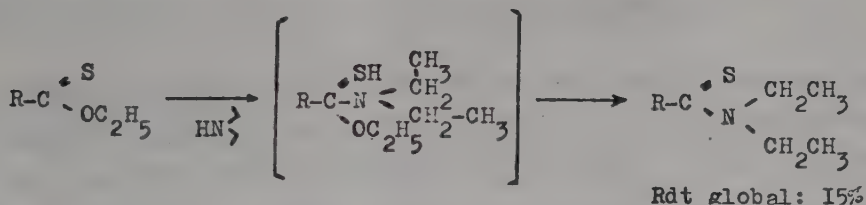
Référ	R	E°	n_D^t	Rât	Durée de contact des réactifs
(4)	CH_3-	89-91	1,4151 à 24°	46	7 jours
(4)	C_2H_5-	106	1,4240 à 20°	53	7 jours
(4)	iso. C_4H_9-	46/ 14mm		55	15 jours
(4)	$\text{C}_5\text{H}_{11}-$	74/ 21mm		72	7 jours
	C_6H_5-	107-8/ 18mm		63	"
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	95-96/ 0,2mm		71-72	"
	α -naphtyl méthyl	126-27/ 0,05mm		74	10 jours

Tableau II



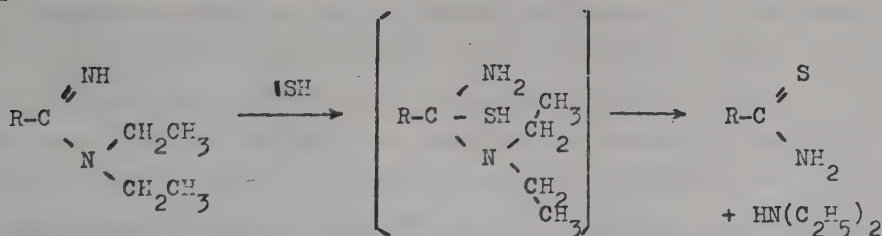
Refer	R	E°	Rât %	Durée de passage de SH_2 et temps de contact avant traitement.
(3)	CH_3-	109°	53	2 h ; 1 h
(3)	C_2H_5-	130-31	57	1 h ; 1 h
(3)	iso. C_4H_9-	55-56/ 15mm	85	" ; "
(3)	$\text{C}_5\text{H}_{11}-$	88-89/ 20mm	80	" ; "
	C_6H_5-	124-25/ 18mm	77	1 h ; 1 nuit
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	125-25/ 19mm	80	1 h ; 1 h
	α -naphtyl méthyl	137-41/ 0,15mm	59	" ; "

B. Les thioesters de O-alcoyles se condensent à froid avec les amines secondaires aliphatiques pour conduire aux thioamides disubstituées. La réaction est généralement réalisée sans solvant, en mettant en contact pendant 13 jours: 2 mol. d'amine avec une de thionester. Elle a lieu également en milieu benzénique (cas de la diméthyl - amine), et conduit dans tous les cas, avec des rendements compris entre 85 et 98%, aux thioamides attendus. Seule la diéthylamine réagit mal (rendement de 15%). Ce résultat a été expliqué par l'encombrement apporté par les deux chaînes éthyle de la diéthyl - amine, qui empêchent la formation du composé d'addition intermédiaire. Les modèles le montrent clairement :



L'emploi du bromure de diéthylamino-aminomagnésium permet toutefois d'effectuer cette condensation avec un rendement de 65%.

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux que nous avons obtenus dans le chapitre précédent, au cours de la lyse par SH_2 , des NN diéthyl amidine en milieu pyridinique :



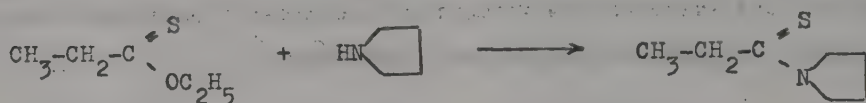
La tension apportée par le groupement diéthylamino dans le composé intermédiaire résultant de l'addition nucléophile d'un ion sulfhydryle de faible dimension, entraîne au contraire l'expulsion de ce groupement sous forme de diéthylamine et la formation exclusive de thioamide non substitué.

La pyrrolidine est une base forte ($\text{pK}_a = 11,27$), stable, qui possède toutes les propriétés des amines secondaires et un encombrement voisin de la pipéridine. On pouvait donc s'attendre à ce qu'elle se comportât comme celle-ci.

Nous avons même noté une réactivité encore plus grande, puisque après une nuit de contact à froid avec le thionester, le rendement

dépasse 90% .

Nous avons ainsi, par ce procédé, préparé 7 thioacyl pyrrolidines sans que cette liste soit limitative. Seule la thioacétyl pyrrolidine a été décrite dans un brevet par C.L.Levesque qui l'a obtenue dans une réaction du type de Willgerodt entre l'acétylène et la pyrrolidine en présence de soufre (5). Le rendement est affaibli par la formation de mélanges et cette réaction n'a pas été généralisée .



La thioacétylpyrrolidine est cristallisée. Les autres thioacyl - pyrrolidines sont des huiles à peine jaunes. En série arylaliphatique et aromatique , ce sont des solides bien cristallisés .

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous donnerons préalablement à titre d'exemple la préparation d'un iminoester base et celle d'un thioester de O éthyle.

Iminoacétate d'éthyle:

Dans un réacteur de 1 litre, on place 61,5g d'acétonitrile (1,5 mol) redistillé sur P_2O_5 , 69g d'éthanol anhydre (1,5 mol) et refroidit la solution à -5° . L'acide chlorhydrique est alors envoyé dans le mélange en maintenant la température au dessous de 0° , jusqu'à ce qu'on ait fixé aussi exactement que possible la quantité calculée (53,20 g). Le mélange réactionnel est surveillé 6 h. et maintenu aux environs de 0° avec un mélange réfrigérant. Il se produit généralement pendant ce laps de temps une poussée de température assez brutale qu'il faut contrôler. Le ballon est ensuite placé au réfrigérateur pendant 4-5 jours. Le gâteau dur est recouvert d'ether anhydre et brisé au moyen d'une spatule, au besoin en enlevant le couvercle rodé. L'ether est alors décanté et siphonné et l'on procède à deux nouveaux rinçages avec 100 ml de ce solvant. Le précipité est recouvert avec 500 ml d'ether anhydre. Pendant cette série d'opérations, la température intérieure est maintenue aux environs de 0° . Elle est alors amenée à -15° , -20° et l'on fait ensuite passer durant 1,30 h un courant d'ammoniac sec en agitant vigoureusement. Le chlorure d'ammonium est essoré rapidement sur verre fritté, lavé à trois reprises à l'ether anhydre et la solution étherée est distillée doucement au bain d'huile dans un Vigreux de 150 ml. Après départ de l'ether, la température s'élève à 89° . On recueille alors la fraction B: $89-93^\circ$ $p = 71$ g; il reste dans le ballon un résidu qui cristallise par refroidissement.

La fraction ainsi recueillie contient 95% d'acétimide d'éthyle et convient parfaitement pour la préparation du thioacétate de O éthyle.

Thioacétate de O éthyle:

Les thioesters de O éthyle aliphatiques et arylaliphatiques ont été préparés selon ce protocole. Pour le thiobenzoate de O éthyle le contact avec SH_2 est poursuivi une nuit après avoir fixé la quantité nécessaire.

Dans un ballon de 500 ml muni d'un tube d'introduction de gaz et d'une garde à chlorure de calcium, on mélange 50 g d'acétimide d'éthyle ci-dessus, avec 75 g de pyridine; la solution est refroidie dans un bain de glace-sel et mise en contact avec SH_2 sec. Au bout de 30 mn de barbotage, une cristallisation générale se produit (SH-NH_4). Après 1^h30 mn, 28 g de SH_2 ont été fixés et le ballon ne prend plus de poids. Le passage du gaz est arrêté et on laisse le ballon au repos 1^h30. Le contenu du ballon est alors versé sur 250 ml d'une solution glacée, saturée de NaCl et l'on extrait à l'éther. Ces extraits sont lavés avec HCl $\frac{1}{10}$ glacé puis à l'eau glacée jusqu'à neutralité. Ils sont ensuite séchés sur Na_2SO_4 . Après élimination de l'éther, le produit distille à 109-110° sans laisser de résidu. $p = 33 \text{ g}$ Rdt : 55%

Liquide à peine jaune, très mobile, d'odeur d'ozone.

Thioacétyl-pyrrolidine:

4 g (0,038 mol) de thioacétate de O éthyle, sont introduits dans un ballon à trois tubulures, muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'une garde à chlorure de calcium. Par l'ampoule à brome, 2,73 g (0,038 mol) de pyrrolidine sont additionnés goutte à goutte en agitant à la main. La température s'élève légèrement au sein du mélange. Après une nuit de contact, la solution s'est prise en masse jaune. Le produit est essoré et séché au dessiccateur.

$P = 4,512 \text{ g}$

Rdt : 91%

Le point de fusion après trois recristallisations dans l'éther de pétrole est de 66°.

<u>ANALYSE:</u>	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NS}$	PM= 129	
calc%	C: 55,79	H: 8,58	N: 10,85
tr%	55,82	8,52	10,69

Tous les thioamides suivants ont été obtenus d'une façon identique.
Thiopropionyl pyrrolidine:

Après une nuit de contact, le mélange qui ne s'est pas pris en masse, est distillé.

PE: 107° / 0,01 mm - huile jaune - Rdt: 83 %

ANALYSE: $C_7H_{13}NS$ PM= 143
 calc% C: 58,72 H: 9,15 N: 9,78
 tr% 58,93 9,33 9,57

Thioisovaléroyl pyrrolidine: comme ci-dessus.

PE: 102-104° / 0,05mm 95° / 0,01mm Rdt: 77,33 %

ANALYSE: $C_9H_{17}NS$ PM= 171
 calc% C: 63,13 H: 10,00 N: 8,18
 tr% 63,22 10,06 8,26

Thiocaproyl pyrrolidine:

Préparée à partir du Thiocaproate de O éthyle (PE: 86-9° / 20 mm)

PE: 111-112° / 0,01 mm - huile brune - Rdt: 81,44 %.

ANALYSE: $C_{10}H_{19}NS$ PM= 185
 calc% C: 64,83 H: 10,34 N: 7,56
 tr% 64,89 10,23 7,77

Thiobenzoyl pyrrolidine:

Après une nuit, prise en masse cristalline jaune.

PF: 74° (benzène-éther de pétrole) Rdt: 92,8%

ANALYSE: $C_{11}H_{13}NS$ PM= 191
 calc% C: 69,09 H: 6,85 N: 7,33
 tr% 68,83 7,16 7,33

Thiophenacétyl pyrrolidine:

PF: 73° (benzène-éther de pétrole) - cristaux blancs -
 Rdt: 95% ..

ANALYSE: $C_{12}H_{15}NS$ PM= 205
 calc% C: 70,22 H: 7,37 N: 6,82
 tr% 70,25 7,50 6,62

Thio(α naphtyl)acétyl pyrrolidine:

Cristallise après distillation.

PE: 140° / 0,05 mm - PF: 110-111° (éthanol)

Cristaux jaunes - Rdt: 75,6 %.

ANALYSE: $C_{16}H_{17}NS$ IM= 255
 calc% C: 75,27 H: 6,71 N: 5,49
 tr% 75,38 6,71 5,36

BIBLIOGRAPHIE

- 1 P.Reynaud, R.C.Moreau, J.P.Samama.
Bull. soc. chim.F. (1965) 3623
 - 2 M.Matsui
Mem.Coll.Eng.Kyoto. (1908) I 285-89
 - 3 P.Reynaud, R.C.Moreau.
Bull. soc .chim. F. (1964) 2999
 - 4 P.Reynaud, R.C.Moreau.
Bull. soc. chim. F. (1964) 2997
 - 5 C.L.Levesque.
U.S.P. 2525.416 (1950) (to Rohm and Haas Co.)
C.A. (1951) 45 1623g
-

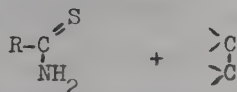
CHAPITRE II

Réaction des Thionesters avec l'éthylène imine.; une nouvelle
synthèse des Δ_2 thiazolines.

Contrairement à la chimie du thiazole qui a fait l'objet de nombreux travaux, à la suite de la découverte de l'aneurine (Vit. B_I), de la synthèse des matières colorantes du groupe des cyanines et d'un certain nombre de dérivés intéressant la chimiothérapie, celle de la Δ_2 thiazoline, depuis sa découverte en 1891 par Gabriel,⁽¹⁾ a progressé plus lentement et reste difficile malgré les travaux que la penicilline a suscité dans ce domaine.

Les dihydro-4-5 thiazoles ou Δ_2 thiazolines ne peuvent pas être obtenues par hydrogénation partielle des thiazoles et sont préparés suivant les types de synthèse ci-dessous:

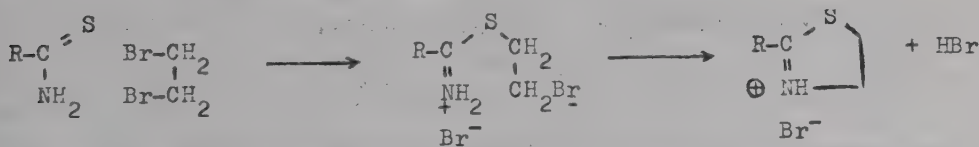
A / à partir d'un thioamide



Le thioamide apportant les hétéroatomes d'azote et de soufre dans la position - 1,3.

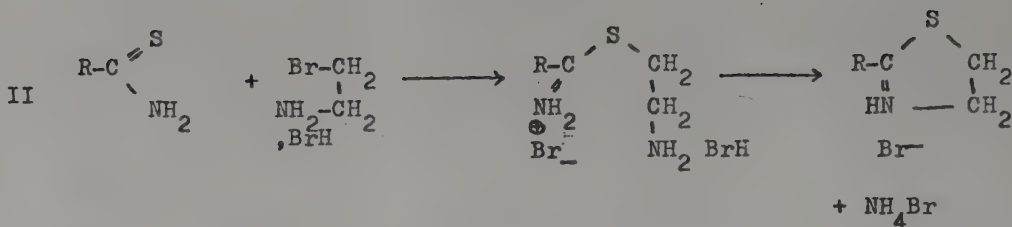
Les deux carbones, nécessaires pour fermer le cycle peuvent provenir:

1- d'un dibromo alcane-1,2 : I



Découverte par Gabriel en 1890 (3), cette synthèse a été développée par Pinkus (4).

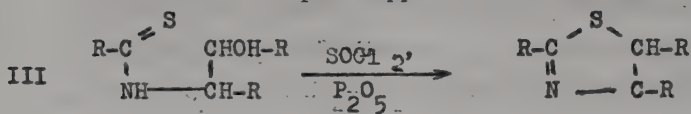
2- d'une bromoéthylamine- (Gabriel 1896)(5): II



Lorsque le thioamide est substitué par un alcoyl R', il y a élimination de l'alcoylamine correspondant R'NH₂ au cours de la cyclisation (5). Ces deux synthèses donnent des rendements souvent peu satisfaisants, et ont l'inconvénient de nécessiter des thioamides qui en série aliphatique, sont difficiles à obtenir.

B / à partir d'un N(hydroxy-2 alcoyl) thioamide:

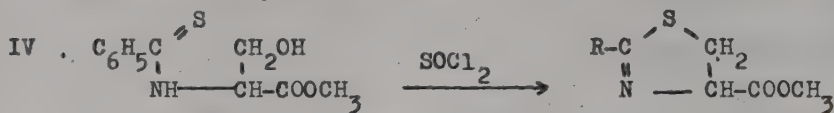
La molécule de départ apporte l'enchaînement pentaatomique nécessaire: II



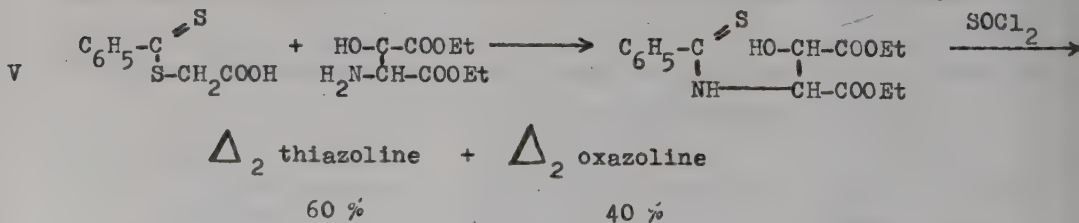
La cyclisation est réalisée sous l'effet de divers réactifs.

Peu d'essais ont été fait dans ce sens par suite de la difficulté d'accéder aux thioamides de départ.

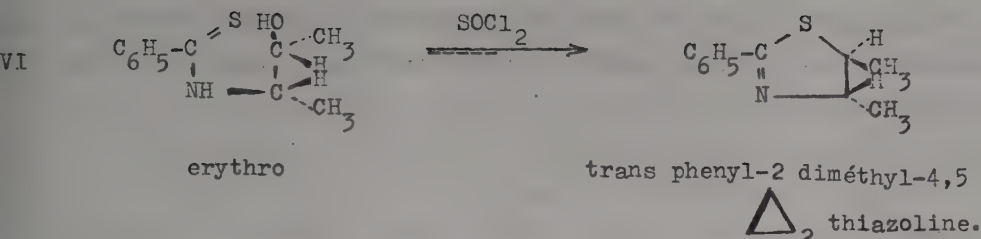
D.F.Elliot (6) a obtenu en 1948 la phenyl-2 carbométhoxy-4 Δ_2 thiazoline en faisant réagir le chlorure de thionyle sur l'ester méthylique de la thiobenzoyl sérine: IV



H.Hauptmann, H.Berl (7) ont décrit l'action du chlorure de thionyle sur l'épimère erythro du N thiobenzoyl hydroxy aspartate d'éthyle: V



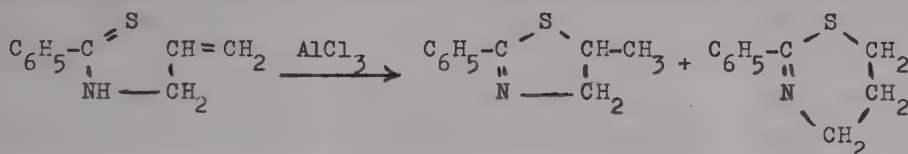
qui conduit à un mélange de Δ_2 thiazoline et de Δ_2 oxazoline. Farkas et Sicher ont signalé le cours stérique des cyclisations des erythro et thréo N thiobenzoyl amino-2 butanol-3 (8) (VI)



Enfin, plus récemment, Roggero et Metzger(9) ont examiné l'action de divers agents (SOCl_2 , P_2O_5 , chlorure de Tosyle) sur le N(+)(hydroxy-2 propyl)thiobenzamide et le N(+)(hydroxy-1 butyl-2)thiobenzamide.

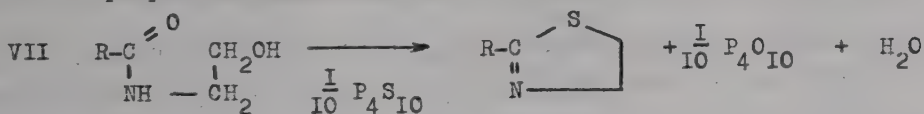
Les réactions de ce groupe, éclairent le mécanisme de la cyclisation, mais ne sont pas actuellement préparatives par suite des difficultés d'accès aux thioamides de départ. On peut remarquer que ceux ci sont essentiellement des thiobenzamides.

On peut rattacher à ce type de synthèse la cyclisation des N alkényl-thioamides avec le chlorure d'aluminium (RDT: 1.5-60%) 5 (16) :



C - A partir des N(hydroxy-2 alcoyl) amides:

La réaction du pentasulfure de phosphore sur les (β hydroxyalcoyl) amides, constitue avec celle de Kuhn et Drawert, que nous verrons plus loin, la méthode de synthèse la plus générale des Δ_2 thiazolines. Elle est due à Wenker (10) et a été reprise par Roggero et Metzger(11) qui en ont proposé un mécanisme. VII

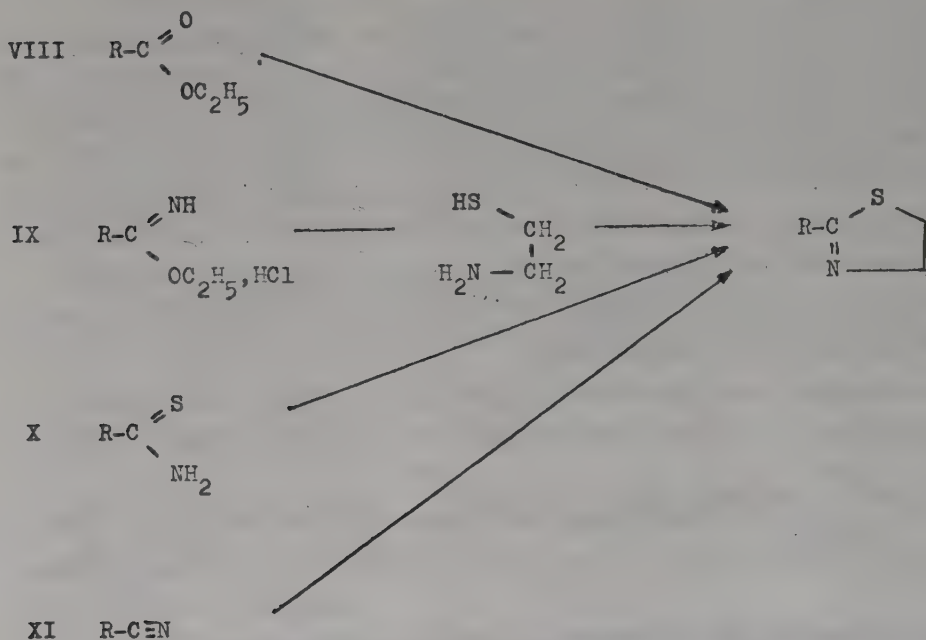


Dans ce cas , l'amide apporte 4 atomes du cycle et le soufre s'introduit entre le carbone hydroxylé et celui du carbonyle.

La thiazoline préparée selon ce procédé est totalement exempte d'oxazoline. Un procédé un peu différent consiste à chauffer les dérivés di acylés des β amino alcoyls avec le pentasulfure de phosphore; il conduit à des rendements moins intéressants (7 à 36 %) (15)

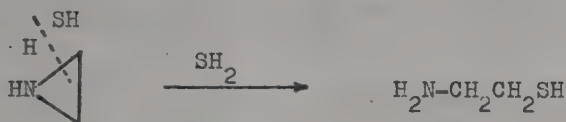
D - A partir des β -mercaptò alkylamines:

La molécule de β mercapto alkylamine apporte les hétéroatomes ainsi que les carbones 4 et 5; le carbone 2 peut être fourni par divers dérivés du carboxyle.



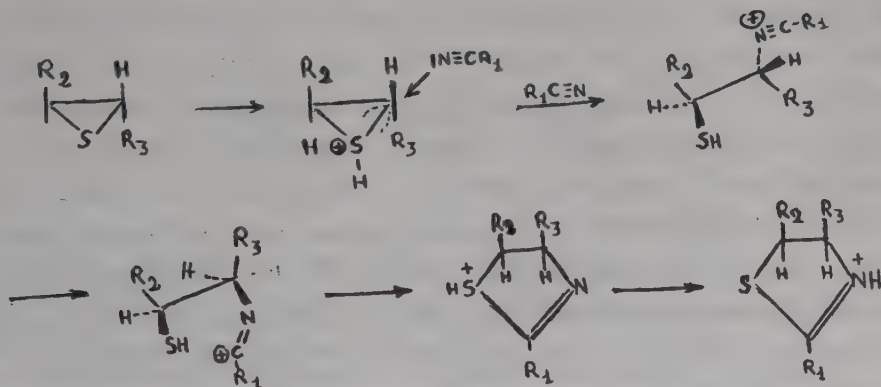
1. Les esters fournissent intermédiairement des β acylamino mercaptans par l'anhydride phosphorique (Gabriel(12)); application au malonate d'éthyle: A.H.Cook, J.A.Elvidge (13). VIII
2. Les chlorhydrates d'imino esters réagissent avec les β mercapto éthylamines pour donner des chlorhydrates de N (β mercaptoéthyl) amidines, cyclisables ensuite en Δ_2 thiazolines (14). IX
3. La réaction des thioamides avec le chlorhydrate de penicillamine a fait l'objet d'une attention particulière en vue de son application à la synthèse de la pénicilline. Mais elle ne semble pas générale. Ainsi par exemple elle a lieu avec le thioacétamide, mais ni avec le thiobenzamide, ni avec le phenylacétamido carbethoxy - thioacétamide (13). Par ce procédé et en opérant avec la β mercapto éthylamine, Kuhn et Drawert ont obtenu la méthyl-2 thiazoline (2). X.
4. Les nitriles enfin, réagissent directement avec la β mercapto éthylamine. XI. La réaction a été signalée par A.H.Cook et J.A.El-

vidge (13) avec la penicillamine. Redécouverte par Richard Kuhn et Drawert elle a été principalement développée par ces auteurs (2) qui ont préparé 12 $\triangle_2$ thiazolines diversement substituées en 2 : le simple chauffage à reflux des nitriles aliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques avec un excès de cystéamine sans solvant ou en milieu éthanolique, conduit avec un excellent rendement à ces dérivés; c'est là probablement, la meilleur méthode actuelle de synthèse des $\triangle_2$ thiazolines substituées en 2 puisque la cystéamine est facilement accessible au moyen de la réaction de l'hydrogène sulfuré sur l'aziridine.



(thiairanne)
E - Réaction d'un episulfure sur un nitrile en présence d'un acide fort.

Dans cette réaction, récemment découverte, XII, l'episulfure est protoné, puis une attaque nucléophile par l'azote du nitrile ouvre le cycle trigonal qui se referme en thiazoline.

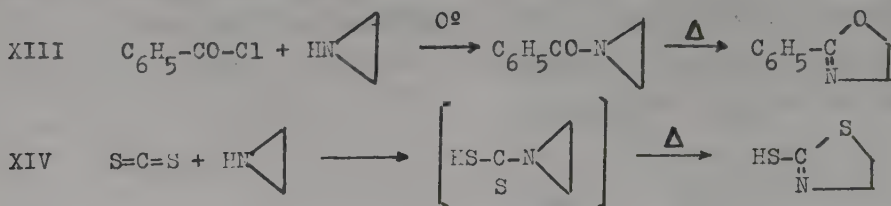


La stéréospécificité de la réaction est démontrée par le fait que l'on isole les thiazolines isomères en faisant réagir les episulfures de cis et trans Butène-2 avec l'acétonitrile ou le benzonitrile.; les rendements sont très variables (de faibles à moyens).

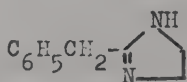
Cette brève revue fait ressortir certaines difficultés qui nous ont amené à nous intéresser aux Thiazolines.

On savait en effet que les acylaziridines se transposent en oxazoline par un simple chauffage (18) -XIII- et que le sulfure de carbone

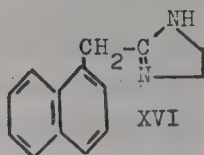
réagit avec l'aziridine pour conduire à la mercapto-2 thiazoline - XI (19). D'autre part il était prévisible d'après ce que nous avons dit au chapitre précédent, que les thionesters réagiraient dans un premier temps sur l'éthylène-imine pour conduire à des thioacyl aziridines qu'il devait être facile de transposer. Nous nous trouvions donc avoir entre les mains les éléments d'une nouvelle synthèse des Δ_2 thiazolines; l'isostérie de ces produits avec les imidazolines



telles que XV et XVI respectivement hypotensive (XIII) et vasoconstrictive (XIV), lui conférerait un double intérêt et nous a engagé à préparer quelques nouveaux produits pour les essayer en pharmacologie.



XV



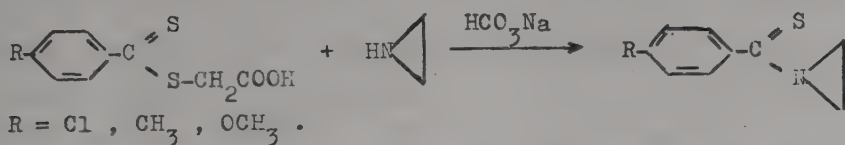
XVI

En mélangeant à la température ambiante un thionester avec l'aziridine, on note un léger échauffement; après huit jours de repos, le milieu s'est légèrement décoloré et la distillation après décantation d'une faible quantité de résine, donne régulièrement une fraction dont l'analyse élémentaire correspond à celle de la thiazoline; aucune réaction chimique ne permet plus de déceler dans le milieu obtenu la présence d'un groupement C=S. D'autre part, ces produits donnent des sels (picrates, chlorhydrates). Leur spectre I.R. montre à 1612 cm^{-1} pour les aryl-2, à 1635 cm^{-1} pour les alcoyl-2 thiazolines une bande d'absorption très forte qui correspond à la liaison C=N et se trouve en bon accord avec les valeurs qu'ont rapporté Otting et Drawert pour les thiazolines qu'ils ont préparées avec Kuhn (20).

Il en est de même des autres constantes physiques: P.E., indice de réfraction, qui ont les mêmes valeurs pour certaines thiazolines déjà connues. D'après Goldberg et Kelly (18) la benzoyl-aziridine maintenue 1 h. à 55° , donne 70% de phenyl-2 oxazoline. Il semble

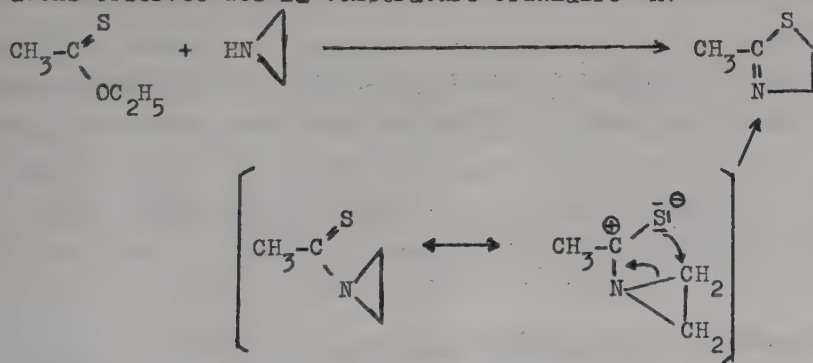
que dans le cas des thioacyl aziridines, cette transposition soit encore plus facile et qu'elle est lieu dès la température ambiante. Cette propriété, ajoutée à la nature liquide des thioacyl aziridines étudiées, n'a pas facilité les tentatives d'isolement de ces thio-amides que seule aurait permis sans doute une chromatographie à température inférieure à 0°.

Iwakura, Nabeya, Nishiguchi (21), en ont récemment préparé trois exemples en faisant réagir à 0-5° des thiobenzoyl thioglycolate de sodium p.substitués sur l'aziridine, en milieu aqueux.



La nature solide de ces dérivés a permis leur cristallisation dans l'ether de pétrole à la température ordinaire.

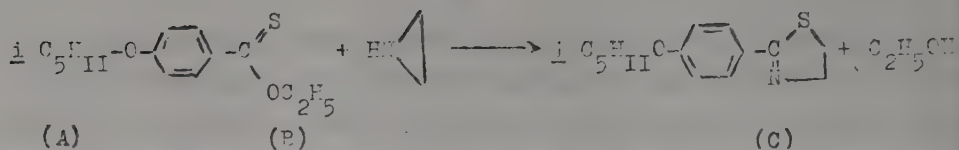
Le soufre beaucoup plus nucleophile que l'oxygène dans les acyl aziridines est sans doute à l'origine de la transposition spontanée que nous avons observée dès la température ordinaire -XV -



Sans solvant, à 20-25°, en mettant en contact 1 mole de thio-acétate de O éthyle, 1,1 mole d'éthylène imine les rendements en N éthyl-2 thiazoline sont les suivants :

Temps de contact :	6 heures	2 jours	4 jours	6 jours
Rdt % :	28	30	33,5	54,5

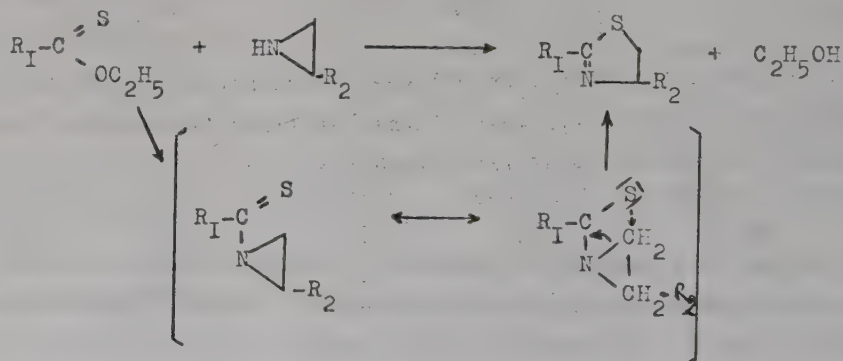
Une température plus élevée accélère la transformation qui est favorisée aussi par la présence de solvants polaires aprotiques (HNMT, DMF). Le benzène gêne la réaction et le T.H.F l'inhibe tout à fait. Par contre un excès d'éthylène imine est un facteur favorable. Ces commentaires se déduisent de la lecture du tableau suivant qui relate un certain nombre d'expériences réalisées pour condenser le p.isoamyloxy thiobenzate d'éthyle sur l'éthylène imine :



(A) mole	(B) mole	solvent	température	durée	rendements % $\triangle_2$ thiazoline récup.	thion- est- ers
a) sans solvant						
1,0	1,2	-	22°	8 jours	49	25
1,0	1,6	-	100°	1 heure	63	0
b) avec solvant						
1,0	1,6	benzène	reflux	10 min.	15	
1,0	1,6	"	"	60 min.	28	22
1,0	1,6	T.H.F.	reflux	10 min.	0	100
1,0	1,6	H.M.P.T.	100°	60 min.	68-70	0
1,0	1,6	D.M.F.	100°	60 min.	70-72	0
1,0	2,0	D.M.F.	100°	60 min.	75	0

Nous avons pu préparer par cette nouvelle synthèse un grand nombre de $\triangle_2$ thiazolines monosubstituées en -2 dont la plupart sont nouvelles.

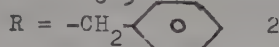
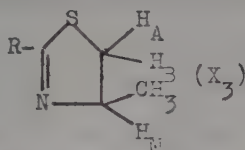
Il était intéressant de connaître quel serait l'emplacement du second substituant dans la thiazoline lorsqu'on oppose aux thion-esters une alcoyl-2 aziridine. L'effet +I de l'alcoyle fixé sur l'un des méthylène, du cycle aziridine, laissait prévoir que l'attaque nucléophile du soufre aurait lieu sur l'autre atome de carbone, par ailleurs moins encombré stériquement.



On vérifie immédiatement la nature de thiazoline de ces dérivés disubstitués au moyen des critères qui ont été exposés plus haut pour les $\triangle_2$ thiazolines monosubstituées : propriétés physiques, chimiques, analyses centésimales. Seule restait à déterminer la

position du second substituant que le mécanisme ci-dessus laissait prévoir en 4 .

L'examen des spectres R.M.N. des thiazolines obtenues en condensant le thiophénylacétate , le thioacétate et le thiobenzoate de O éthyle



avec la méthyl-2 aziridine, permet de confirmer la substitution 2 , 4 de ces thiazolines.

En effet le spectre de I présente à 1,40 δ un doublet correspondant au groupe méthyle d'un enchainement $CH-CH_3$. Le proton géminé apparaît à 4,68 δ sous la forme d'une figure analysable comme la partie M d'un système A B M X_3 dont les protons A et B comme deux quadruplets situés respectivement à 2,91 et 3,41 δ ($J_{AB} = 10,5$ c/s , $J_{AM} = 7,75$ c/s , $J_{BM} = 8$ c/s , $J_{MX} = 6,5$ c/s)

Le spectre de 2 présente à 3,77 δ un doublet (2 protons); $J \approx 1,5$ c/s dû au méthylène benzylique en 2 , tandis que le spectre de 3 présente à 2,17 δ un doublet (3 protons) $J \approx 1,5$ c/s du au CH_3 en 2 . Corrélativement, on observe dans ces spectres une complication croissante du signal donné par le proton M qui établit l'existence d'un couplage homoallylique entre ce proton et ceux du substituant en C_2 .

Weinberger et Greenhalgh ayant montré qu'un tel couplage ne se produisait qu'avec les protons portés par le C_4 , ceci établit la position du CH_3 (22) .

Cette interprétation a été confirmée chimiquement en déshydrogénant ces Δ_2 thiazolines en thiazoles connus.

L'aromatisation des Δ_2 et Δ_3 thiazolines a fait l'objet d'une étude de Asinger , Thiel , Schröder en 1957 qui ont examiné les différentes méthodes classiques (23).

Avec le soufre , la deshydrogénation se produit vers 125-130°; lorsque le dégagement de H_2S a cessé, la température est poussé à 140° et le thiazole est purifié par distillation.

Les auteurs précédents ont essayé d'autres agents d'oxydation avec plus ou moins de succès : $FeCl_3$, Ferricyanure en milieu alcalin , bichromate sulfurique et l'eau oxygénée à 30% (24).

Nous nous sommes adressés pour notre part , au bioxyde de manganèse ,

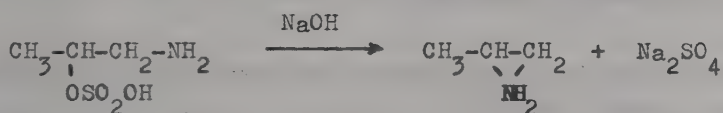
au chloranile et à l'eau oxygéné à 30% .

Avec le bioxyde de manganèse au reflux dans le chloroforme, nous avons régulièrement récupéré les thiazolines de départ ; le chloranile nous a permis de déshydrogéner la phenyl méthyl thiazoline en phenyl-2 méthyl-4 thiazole mais nous avons échoué avec la diméthyl-thiazoline qui est récupérée avec ce réactif . Par contre l'eau oxygénée la transforme en diméthyl-2,4 thiazole avec un rendement de 50% .

Sur l'ensemble de ces résultats , on peut donc conclure que les thionesters réagissent avec la méthyl-2 aziridine pour donner des dialcoyl-2,4 thiazolines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les thionesters aliphatiques ont été décrits au chapitre précédent; les thionesters nouveaux utilisés ici, sont préparés selon la méthode habituelle. L'éthylène imine est un produit commercial. La méthyl-2 éthylène imine a été obtenue selon le procédé de Wenker (25), développé par Jones (26): il consiste à cycliser le sulfate acide de β amino isopropyle; comme nous avons trouvé que sa description manquait de détails, nous la donnerons ci-dessous.



Méthyl-2 aziridine a) sulfate acide de β aminopropyle.

Dans un bécher de 5 l. contenant 375g d' amino-I propanol-2 (5 mols) et 375 ml d'eau, on ajoute peu à peu 515g d'acide sulfurique à 96% (5 moles) dissous dans 515 ml d'eau. La température s'élève aux environs de 80°. Le mélange est chauffé à feu nu rapidement jusqu'à ce que la température atteigne progressivement 250°. Vers 200°, il se forme une mousse qui ne doit pas arrêter le chauffage. Le milieu prend une teinte brune et par refroidissement le produit s'épaissit puis se prend en masse; il est repris par 550 ml d'éthanol à 60%; on essore et lave le sulfate acide de β aminopropyle à l'alcool absolu. Il reste sur le filtre un produit brun clair qui après séchage pèse 450g .

b) Méthyl-2 aziridine

Dans un ballon de 3 l. à distiller, muni d'un recep-teur, 310g de l'ester sulfurique précédent (2 moles) sont mélangés avec 880g de

lessive de soude (II moles). Le ballon est chauffé lentement au bain d'huile. Lorsque la température atteint 120° environ, une vive réaction se déclare et la solution réactionnelle est portée à l'ébullition pendant 5 à 10 minutes. Un liquide incolore distille à 65°; il est recueilli dans le ballon récepteur refroidi avec de la carboglace. Durant cette ébullition spontanée le chauffage est arrêté; il est repris dès qu'elle s'est calmée et l'on distille environ 250 ml (qui passent entre 65 et 95°). Ce distillat est traité par des pastilles de potasse jusqu'à décantation complète d'une huile jaune que l'on sèche une nuit sur pastilles de potasse. Elle est alors distillée sur pastilles de potasse; le liquide incolore qui est obtenu (E: 70-80°) est finalement séché sur fil de sodium deux nuits, puis distillé une dernière fois sur sodium. On obtient un liquide incolore, fluide, à odeur aminée forte. E: 64°5 - 66°5 P= 34g Rdt : 30 %

Isobutyl-2 Δ_2 thiazoline - procédé A

Dans un ballon de 50 ml pourvu d'une ampoule à brome; d'un thermomètre et d'une garde à chlorure de calcium, on pèse 6,5g de thioisobutyrate de Q éthyle (0,05 mole). Par l'ampoule à brome on ajoute goutte à goutte 3,3g (0,075 mole) d'éthylène imine de façon à ce que la température ne dépasse pas 30°. Après 6 jours de contact, l'huile est séparée d'un insoluble visqueux, qui adhère aux parois et est distillée

E: _{I4} 75° Huile à peine jaune; Rdt: 64% $n_D^{22} = 1,4857$

p-chloro phényl-2 Δ_2 thiazoline - procédé B

6g de p-chlorothiobenzoate de Q éthyle (0,03 mole) sont mélangés avec 2,58g (0,06 mole) d'éthylène imine et 10 ml de diméthyl formamide. Le mélange est chauffé à 100° pendant une heure. Le D.k.F est alors chassé sous vide de 18 mm de mercure puis le résidu est distillé.

E: _{0,06} 120° Rdt: 68% F: 45° (brut)

[Diméthoxy-3,4 phényl]-2 Δ_2 thiazoline - procédé C

On chauffe à 100° pendant une heure une solution de 11,3g (0,05 mole) de diméthoxythiobenzoate de Q éthyle avec 4,3g (0,10 mole) d'éthylène imine dans 20 ml d'hexamétopol. Ce solvant est ensuite chassé sous

vide de 0,1 mm de Hg en chauffant sur le bain-Marie. Le résidu est repris par l'eau, extrait à l'éther. Après séchage sur sulfate de sodium et départ du solvant le résidu est distillé. On obtient 7,25g de [diméthoxy-3,4 phenyl] -2 thiazoline.

E: 0,1 148-150° . Rdt: 65%

Diméthyl-2,4 thiazoline - procédé A

15 g (0,14 mole) de thiaacétate de Q éthyle sont placés dans un ballon de 100 ml équipé comme ci-dessus; par l'ampoule à brome on ajoute goutte à goutte 9,048g (0,16 mole) de méthyl-2 éthylène imine. La température ne dépasse pas 30-32° et l'addition se fait en 45 minutes. On laisse 6 jours en contact; l'huile brune est séparée par décantation de la résine qui s'est formée en faible quantité. La distillation livre 70% de diméthyl-2,4 thiazoline.

E: 13 41° E: 18 46-47° $n_D^{20} = 1,4965$ $D_4^{23} : 1,0066$

Les autres thiazolines disubstituées sont consignées avec leurs sels dans le tableau II.

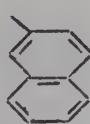
Δ_2 Thiazolines monosubstituées



(I)

R	$\bar{\nu}$ /mmHg	F	Rdt%	n_D^t	Procédé	Analyses	C	H	N	Bandes I.R.
CH_3-	33-34/15 143-45/760		64-5	1,516 à 20°	A	$\text{C}_4\text{H}_7\text{NS}$ Calc. % = 101 Tr.	47,52 47,45	6,98 7,52	13,86 13,87	3245 cm^{-1} ; $2930 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{as}} \text{CH}_2)$; $2835 (\nu_{\text{s}} \text{CH}_2)$; $1656 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{C=N}})$
CH_3CH_2-	518/13 492/14		69	1,502 à 22°	A	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NS}$ " = 115	"	"	"	3255 cm^{-1} ; $2975 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{as}} \text{CH}_2)$; $2945, 2855 (\nu_{\text{s}} \text{CH}_2 \text{ et } \text{CH}_3)$ $1635 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{C=N}})$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	759/14		64	1,4857 à 22°	A	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}$ " = 143	58,38 58,72	9,12 9,15	9,72 9,78	"
$\text{C}_5\text{H}_{11}-$	1159/27		58,5	1,4928 à 22°	A	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}$ " = 157	61,12 61,05	9,60 9,60	8,91 8,81	3255 cm^{-1} ; $2965 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{as}} \text{CH}_3)$; $2930, 2865 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{s}} \text{CH}_3 \text{ et } \text{CH}_2)$ $1635 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{C=N}})$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	1532/18		68	1,5880 à 22°	A	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}$ " = 177	67,78 68,09	6,26 6,25	7,91 8,12	"
	chlorhydrate 829(b)					$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS.HCl}$	56,20 56,33	5,62 5,66	6,56 6,37	"
C_6H_5-	1492/18 140,5/14		80	1,6182 à 22°	A	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}$ Calc. % = 163 Tr.	66,24 66,30	5,56 5,64	8,58 8,58	"
	1559/0,2 150/0,01		79		A	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$ " = 227	"	"	"	"
	chlorhydrate 1989(a)					$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS.HCl}$	63,76 63,60	5,31 5,32	5,30 5,30	"

Solvants de cristallisation : (a) éthanol ; (b) acétone

R	n_D^{20} / mm	F	Réfract	Procédé	Analyses	C	H	N	S
$i.C_5H_{11}-O-C_6H_4-$	150-52 /0,01	492 (brut)	75-76	C	$C_{14}H_{19}NO_2S$ = 249				
	120/ 0,06	452 (brut)	68	B	C_9H_8ClNS = 187,5				
	200/29		61	A	$C_{13}H_{11}NS$ = 213				
	148-50 /0,1	912 (a)	65	C	$C_{11}H_{13}NO_2S$ = 223	Calc. 59,19 Tr. 58,89	5,83 5,89	6,27 6,24	14,34 14,31
 chlorhydrate	157 /0,04	622 (brut) 1642 (b)	65	C	$C_{15}H_{21}NO_3S$ = 295 $C_{15}H_{21}NO_3S.HCl$	Calc. 54,29 Tr. 54,36	6,63 6,68	4,22 3,98	9,65 9,51

(a) éthanol ; (b) peu soluble dans l'eau

-Picrates de Δ_2 thiazolines monosubstituées-

R	F	Analyses	C	H	N	S
CH_3-	169 ^a (a)	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 330	Calc. 36,37 Tr. 36,21	3,06 3,09	16,97 17,11	
$\text{CH}_3\text{-CH}_2-$	139 ^a (a)	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 344	" 38,38 " 38,30	3,51 3,59	16,28 16,36	9,29 9,28
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	114 ^a (a)	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 372	" 41,93 " 42,08	4,30 4,42	15,05 14,96	8,60 8,58
$\text{C}_5\text{H}_{11}-$	128 ^a (a)	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 386	" 43,52 " 43,47	4,70 4,66	14,50 14,47	8,29 8,58
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2-$	145 ^a (a)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 406	" 47,29 " 47,36	3,47 3,58	13,79 13,91	7,87 7,57
C_6H_5-	175 ^a (a)	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 392	" 45,92 " 45,92	3,06 3,21	14,28 14,16	8,11 8,58
 -CH ₂ -	158 ^a (a)	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 456	" 52,63 " 52,64	3,51 3,64	12,28 12,40	7,02 6,52
	162 ^a (a)	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 442	" 51,59 " 51,54	3,19 3,35	12,67 12,69	7,23 6,95
$1.\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-O-C}_6\text{H}_4-$	147 ^a (c)	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 462	" 50,20 " 50,20	4,66 4,62	11,71 11,67	6,77 6,83
Cl- 	187 ^a (b)	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ = 426,5	Calc. 42,20 Tr. 42,15	2,57 2,60	13,13 13,21	7,50 7,45
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O-} \end{array}$ 	174 ^a	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ = 452	" 44,93 " 44,95	3,52 3,61	12,33 12,19	7,04 7,39
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O-} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$ 	161 ^a	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ = 524	" 48,09 " 48,22	4,58 4,59	10,68 10,65	6,20 6,00

Solvants de cristallisation: (a) éthanol ; (b) D.M.F - éthanol ;

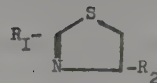
(c) chlorure de méthylène-éthanol.

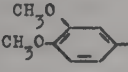
-Iodométhylates de 2 Thiazolines monosubstituées-

R	F	Analyses	C	H	N	S
CH_3-	233 ^a	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{INS}$ Calc. 24,69 = 243 Tr. 24,89	4,11 4,14	5,76 5,86	13,16 13,04	
CH_3-CH_2-	101 ^a	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{INS}$ " 28,01 = 257 " 28,08	4,67 4,71	5,44 5,39	12,45 12,20	
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-$ CH_3	113 ^a (b)	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{INS}$ " 33,69 = 285 " 33,90	5,61 5,84	4,81 4,75	11,22 11,35	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	176 ^a (b)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INS}$ " 41,38 = 319 " 41,63	4,38 4,49	4,38 4,40	10,03 10,11	
C_6H_5-	160 ^a (b)	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{INS}$ " 39,34 = 305 " 39,44	3,93 3,95	4,59 4,65	10,49 10,22	
 -CH ₂ -	202 ^a	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{INS}$ " 48,78 = 369 " 48,84	4,33 4,47	4,79 4,96	8,67 8,19	
	156 ^a	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INS}$ " 47,32 = 355 " 47,21	3,94 3,82			

Solvant de cristallisation: (b) acétone .

 2 Thiazolines 2,4 disubstituées



R_I	R_2	$\log \eta_{\text{max}} H_2$	F	$\delta_{\text{eau}} 4^\circ$	Rdt %	n_D^{20}	Procédé	Analyses	C	H	N
CH_3-	CH_3-	46-72/18 412/13		1,0066 à 23°	70	1,4965 à 21°	A	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NS}$ Calc. 52,16 7,88 12,17 = 115 Tr. 52,27 8,05 12,31			
C_6H_5-	CH_3-	137-382 /12		1,1087 à 23°	75	1,5968 à 21°	A	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}$ " 67,78 6,26 7,91 = 177 " 67,57 6,38 8,06			
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	CH_3-	141-432 /13		1,0767 à 21°	66	1,5636 à 23°	A	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}$ " 69,09 6,85 7,33 = 191 " 68,90 6,92 7,60			
	CH_3-	1562 /0,1	552 brut		54		B				

-Pierates de

R_I	R_2	F	Analyses	C	H	N	S
CH_3-	CH_3-	1502(a)	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 344	Calc. 38,38 Tr. 38,43	3,51 3,56	16,28 16,30	
C_6H_5-	CH_3-	1302(b)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 406	" 47,29 " 47,31	3,47 3,50	13,79 13,72	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	CH_3-	1452(a)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ = 420	" 48,57 " 48,54	3,84 3,99	13,33 13,33	7,61 7,84
CH_3O 	CH_3-	1622	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ = 434	" 46,35 " 46,30	3,86 3,92	12,01 12,10	6,86 6,84

Solvants de cristallisation: (a) éthanol ; (b) acétone.

BIBLIOGRAPHIE

- I S.Gabriel
Ber. (1891) 24 III7
- 2 R.Kuhn , F.Drawert
Ann. (1954) 590 55-75 G. 2.937.231 (1955)
- 3 S.Gabriel
Ber. (1890) 23 I57
- 4 G.Pinkus
Ber. (1893) 26 I077-I083
- 5 M.Backes
C.R. (1947) 225 533
- 6 D.F.Elliot
Nature (1948) 162 658
- 7 H.Hauptmann , H.Berl ,
J.A.C.S. (1955) 77 704
- 8 J.Farkàs , J.Sicher
Coll.Czech.chem.comm. A 55 20 I389
- 9 J.Roggero , J.Metzger
Bull. (1963) 2531
- 10 H.Wenker
J.A.C.S. (1935) 57 I079
- 11 J.Roggero , J.Metzger
Bull. (1963) 2533
- 12 S.Gabriel
Ber. (1916) 49 III0
- 13 A.M.Cook , J.A.Elvidge
J.C.S. (1949) 2362

- I4 The chemistry of Pénicillin : Princeton Univ.Press.(1949) p.838
(cité par A.M.Cook J.C.S. (1949) 3220)
A.M.Cook , J.A.Elvidge , A.R.Graham , G.Harris
J.C.S. (1949) 3224
- I5 G.Bach , E.Zahn
J.Prakt.chem. (1959) 280 68
- I6 P.A.S.Smith , J.M.Sullivan
J.Org.chem. (1961) 26 1132
- I7 G.K.Helmkamp , D.J.Pettit , J.R.Lowell Jr , W.R.Mabey , R.G.Wolc
J.A.C.S. (1966) 88 1030
- I8 A.A.Goldberg , W.Kelly
J.C.S. (1948) 1919
- I9 S.Gabriel , R.Stelzner
Ber. (1895) 28 1931
- 20 W.Otting , F.Drawert
Ber. (1955) 88 1469
- 21 Y.Iwakura , A.Nabeya , T.Nishiguchi
J.Org.chem. (1967) 32 2362
- 22 M.A. Weinberger , R.Greenhalgh
Can.J.chem. (1963) 41 1038
- 23 F.Asinger , M.Thiel , L.Schröder
Ann. (1957) 610 49-56
- 24 F.Asinger , M.Thiel , L.Schroder , G.Reckling
U.S.P. (1959) 2.870.158
- 25 H.Wenker
J.A.C.S. (1935) 57 2328
- 26 G.D.Jones
J.Org.chem. (1944) 2 491

CHAPITRE III

Bien que de nombreuses recherches aient été faites dans le domaine de l'Infra rouge sur les composés à groupe $-C \begin{smallmatrix} S \\ \diagup \\ N \end{smallmatrix}$, il reste de notables incertitudes sur la place des bandes. Ceci est particulièrement vrai pour les trois bandes qui sont caractérisées comme suit dans la littérature:

Thioamide Bande I	1395-1570 cm^{-1}
Thioamide Bande II	1270-1420 cm^{-1}
Thioamide Bande III	940-1140 cm^{-1}

C'est la raison pour laquelle nous avons rassemblé ici les spectres des huit thioamides primaire, tous nouveaux sauf le thioacétamide; leur examen s'appuiera notamment sur les travaux de Walter et Kubersky, beaucoup plus spécialisés que nous dans ce domaine où ils ont fait une mise au point récente. (I)

Résultat et attribution des bandes:

Domaine 4000 - 2000 cm^{-1}

Les bandes très fortes situées autour de 3300 et 3180 cm^{-1} à l'état pur (solide ou crist.) sont sans doute à rapporter aux vibrations de valence NH_2 antisymétrique et symétrique; par deutération à l'azote, elles disparaissent et se trouvent alors à 2485 et 2285 cm^{-1} ; le rapport des fréquences s'élève à 1,33 - 1,35 (pour une valeur calculée de 1,37). Les auteurs cités ont vérifié que par remplacement de l'azote ^{14}N par ^{15}N , la bande de vibration antisymétrique se déplace de 7 cm^{-1} vers les basses fréquences, tandis que la bande de vibration symétrique reste inchangée. La variation d'orientation de l'azote est donc très faible pour une vibration de valence NH_2 symétrique; tandis qu'au contraire, le déplacement observé pour la vibration antisymétrique plaide pour une déformation relativement importante de la valence $\text{H}-\text{N}-\text{H}$.

(I) W.Walter, H.P.Kubersky Ann. (1966) 694 56

En solution dans le chloroforme et le tétrachlorure, ces vibrations passent à des fréquences plus élevées qu'à l'état pur (liquide ou cristallisé); ce qui montre l'existence de ponts hydrogène dans le liquide pur ou le réseau cristallin.

On note ensuite les bandes 2965-2990

2935-2945

2865-2885

La bande 2980 cm^{-1} très faible dans le thioacétamide et qui peut passer inaperçue, a été attribuée à la vibration de valence anti-symétrique ou symétrique de CH_3 : il lui correspond une bande très forte à $2960\text{-}2990\text{ cm}^{-1}$ dans les autres thioamides.

La vibration $2935\text{-}2945\text{ cm}^{-1}$ est présente dans tous les thioamides; rattachée jusqu'ici à la vibration de valence antisymétrique ou symétrique de CH_3 , elle provient d'après les auteurs cités plus haut de la combinaison des bandes 1648 et 1303 cm^{-1} ; elle disparaît parallèlement à ces deux bandes, dans le thioacétamide lorsque l'azote est remplacé par ^{15}N ou le carbone fonctionnel par ^{13}C ; elle ne disparaît pas par deutération; des combinaisons de bandes analogues permettent de retrouver les fréquences observées dans cette zone pour chacun des thioamides aliphatiques.

La vibration $2865\text{-}2885\text{ cm}^{-1}$ qui n'existe pas dans le thioacétamide mais se rencontre dans tous les autres thioamides est celle des CH_2 .

Entre 2620 et 2740 cm^{-1} tous les thioamides présentent, comme le thioacétamide, deux bandes plus ou moins nettes (sauf le thiopropionamide et l'isothiovaléramide où elles sont fortes et aigües); sur la base de marquages convenables, sur le thioacétamide, elles ont été attribuées, par Walter et Kubersky, à des combinaisons de vibrations.

Domaine $2000\text{-}1380\text{ cm}^{-1}$

Nous retrouvons dans tous les thioamides une bande $1635\text{-}1662\text{ cm}^{-1}$ forte ou très forte; les auteurs précités ainsi que plusieurs autres, l'ont attribué à la vibration ciseau de NH_2 ; effectivement nous la trouvons absente dans tous les thioamides mono ou

disubstituées que nous avons préparés : cette bande est déplacée à 1615 cm^{-1} dans le chloroforme (solution à 5%)
à 1610 cm^{-1} " " tetrachlorure de carbone (solution à 5%)
à 1650 cm^{-1} " " l'ether (solution à 5%)

Pour le thioacétamide, le thiopropionamide, le thioisovaléramide, le thiocapronamide : les déplacements observés dans les solvants non oxygénés sont en faveur de liaisons hydrogène relativement solides.

On note ensuite deux bandes très fortes : la première située à 1480 cm^{-1} dans le thioacétamide, 1455 cm^{-1} dans le thiobutyramide, 1465 cm^{-1} dans le thiovaléramide et 1470 cm^{-1} dans les cinq autres thioamides.

la seconde a $1395-1455$ dans tous ces thioamides. Elles auraient pour origine le couplage de la vibration C-N avec la vibration de déformation asymétrique CH_3 ou CH_2 .

Domaine $1350-700\text{ cm}^{-1}$

La bande d'intensité moyenne trouvée à 1305 cm^{-1} dans le thioacétamide, est présente à $1285-1305\text{ cm}^{-1}$ dans tous les thioamides; elle serait due à la vibration de rocking de $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ avec la participation de la vibration de valence de C=S.

On note ensuite une bande très forte à $945-1015\text{ cm}^{-1}$ attribuée par différents auteurs à un couplage de trois ou quatre vibrations (ν_{CS} ν_{NH_2} ν_{CC} ω_{CH_3}).

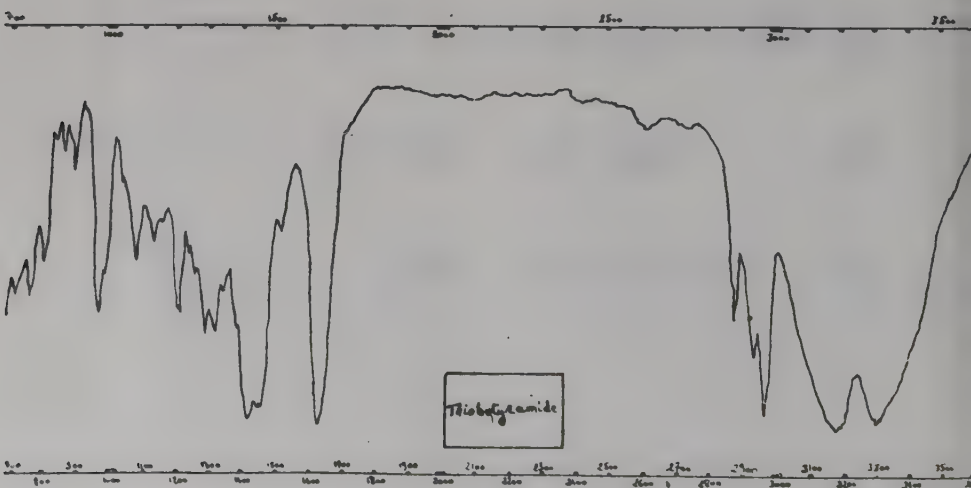
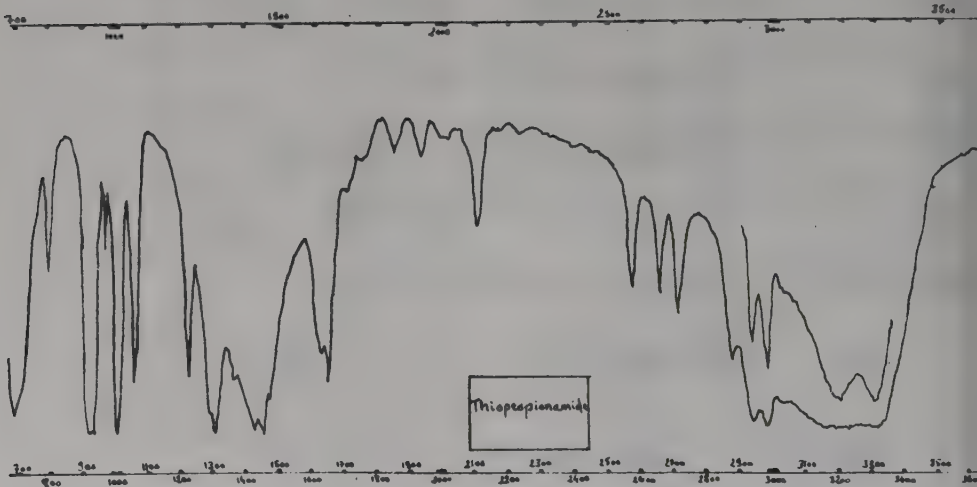
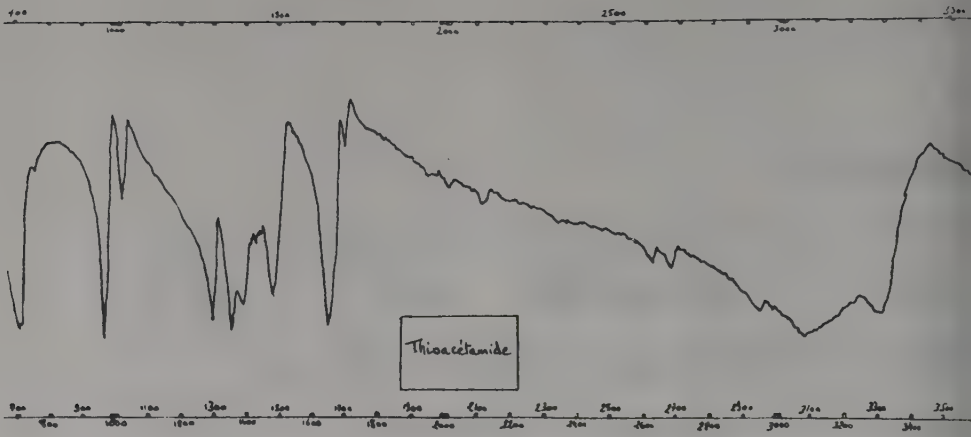
Enfin vers 720 cm^{-1} , forte ou très forte, se situe la vibration du squelette.

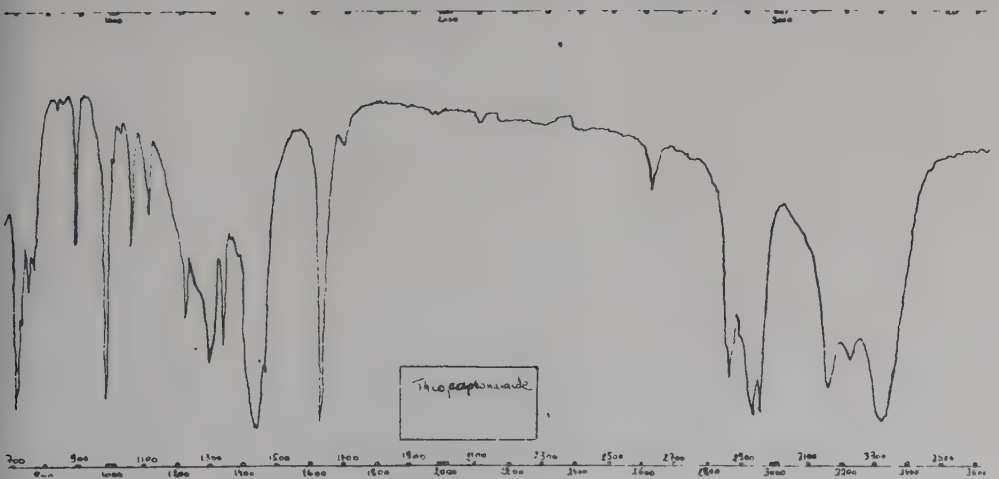
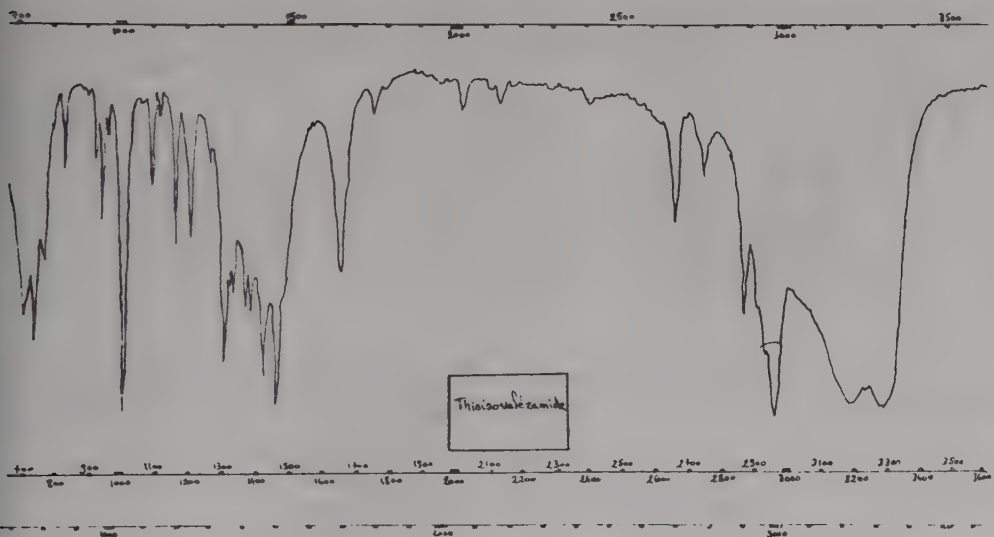
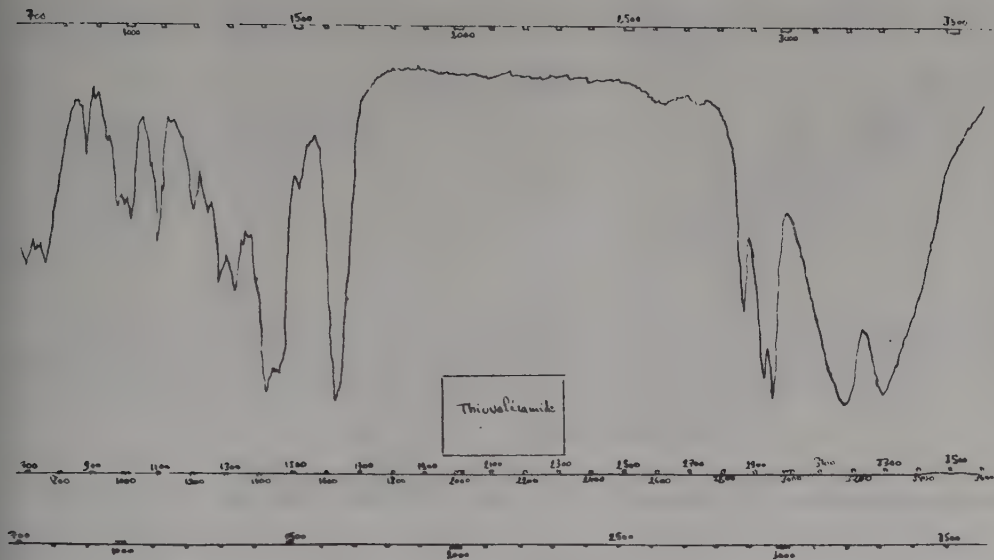
BANDE D'ABSORPTI

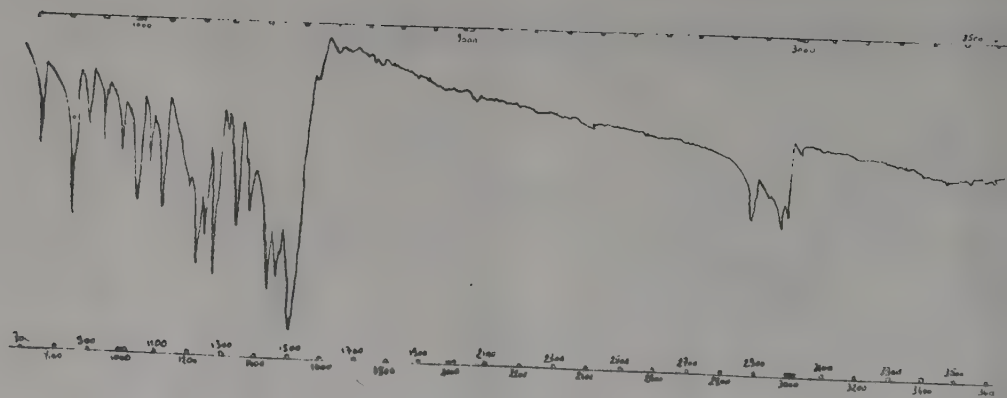
Acétique	<u>3300</u>	<u>3090</u>	<u>2980</u>	<u>2940</u>		
Propionique	<u>3300</u>	<u>3200</u>	<u>2990</u>	<u>2945</u>	<u>2885</u>	<u>2715</u>
Butyramide	<u>3300</u>	<u>3180</u>	<u>2970</u>	<u>2940</u>	<u>2880</u>	
Isobutyramide	<u>3300</u>	<u>3190</u>	<u>2990</u>	<u>2940</u>	<u>2878</u>	
Valéramide	<u>3310</u>	<u>3190</u>	<u>2965</u>	<u>2940</u>	<u>2880</u>	
Isovaléramide	<u>3290</u>	<u>3185</u>	<u>2965</u>	<u>2935</u>	<u>2874</u>	<u>2750</u>
Caproïque	<u>3330</u>	<u>3225</u>	<u>3165</u>	<u>2960</u>	<u>2940</u>	<u>2865</u>
Isocaproïque	<u>3360</u>	<u>3295</u>	<u>3180</u>	<u>2965</u>	<u>2935</u>	<u>2876</u>
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{NH-CH}_3$	<u>3220</u>		<u>3000</u>			
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{NH-C}_4\text{H}_9$	<u>3245</u>		<u>3065</u>	<u>2938</u>	<u>2875</u>	
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{NH-C}_6\text{H}_{13}$	<u>3245</u>		<u>3065</u>	<u>2970</u>	<u>2938</u>	<u>2860</u>
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{N(CH}_3)_2$						
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{NH-}$ 						

THIOAMIDES

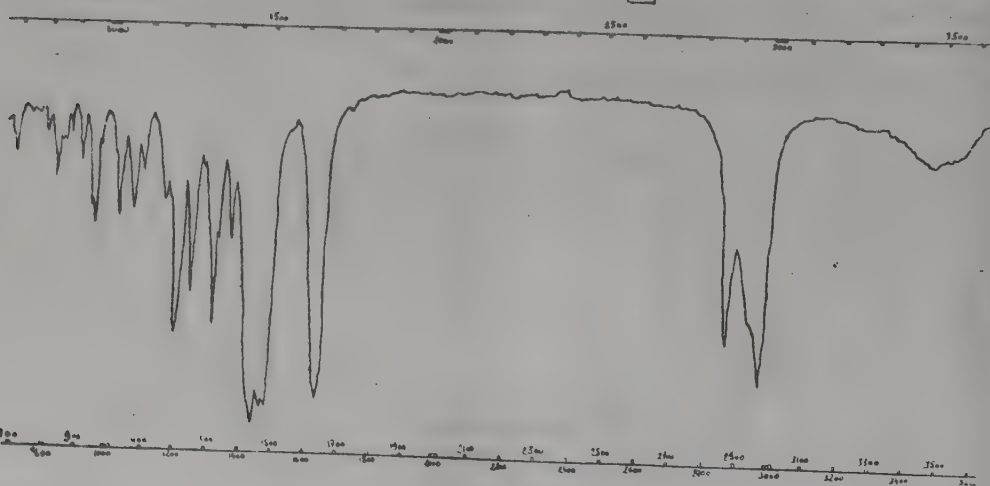
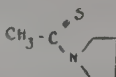
<u>I655</u>		<u>I480</u>	<u>I395</u>	<u>I365</u>	<u>I305</u>		<u>720</u>		
<u>I662</u>	<u>I640</u>	<u>I482</u>	<u>I470</u>	<u>I435</u>	<u>I375</u>	<u>I315</u>	<u>I295</u>	<u>I015</u>	<u>930</u>
<u>I635</u>		<u>I455</u>	<u>I420</u>		<u>I320</u>	<u>I290</u>			<u>715</u>
<u>I630</u>		<u>I470</u>	<u>I435</u>	<u>I385</u>		<u>I285</u>		<u>945</u>	<u>715</u>
<u>I635</u>		<u>I465</u>	<u>I420</u>	<u>I385</u>	<u>I320</u>	<u>I272</u>			
<u>I660</u>		<u>I470</u>	<u>I428</u>	<u>I374</u>	<u>I310</u>		<u>I015</u>	<u>944</u>	
<u>I635</u>		<u>I470</u>	<u>I445</u>		<u>I305</u>	<u>990</u>			<u>715</u>
<u>I650</u>	<u>I630</u>	<u>I470</u>	<u>I455</u>	<u>I370</u>	<u>I322</u>	<u>I284</u>	<u>I002</u>		
<u>I572</u>		<u>I470</u>	<u>I425</u>	<u>I370</u>					<u>955</u>
<u>I550</u>		<u>I470</u>	<u>I400</u>	<u>I370</u>	<u>I340</u>				
<u>I545</u>	<u>I482</u>		<u>I400</u>	<u>I370</u>	<u>I342</u>				
<u>I540</u>			<u>I395</u>	<u>I365</u>		<u>I280</u>	<u>I015</u>		
<u>I506</u>		<u>I470</u>	<u>I454</u>	<u>I367</u>		<u>I286</u>			



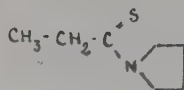


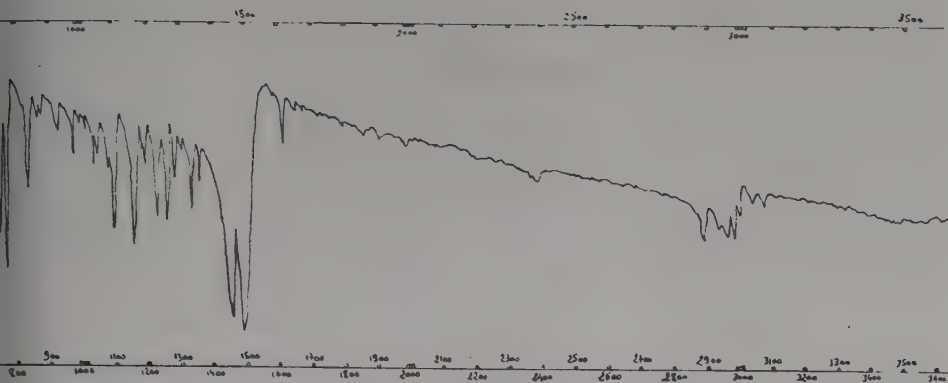


Thionacetylpyrrolidine.

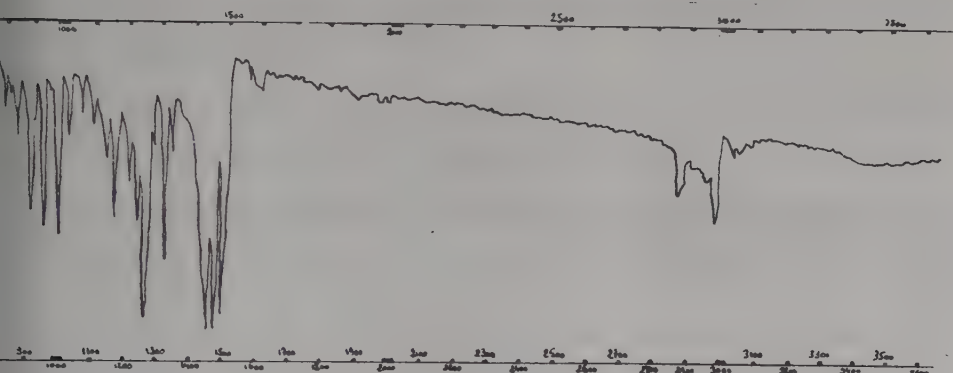


Thionopropionylpyrrolidine.





Thion phenacetyl-pyrrolidine: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{S})\text{-N}$ 



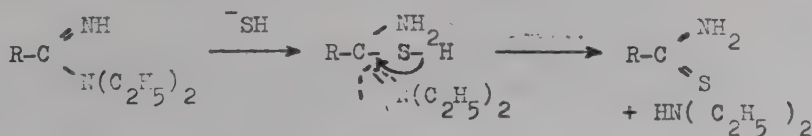
Thion benzoyl-pyrrolidine: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}(=\text{S})\text{-N}$ 

CONCLUSIONS

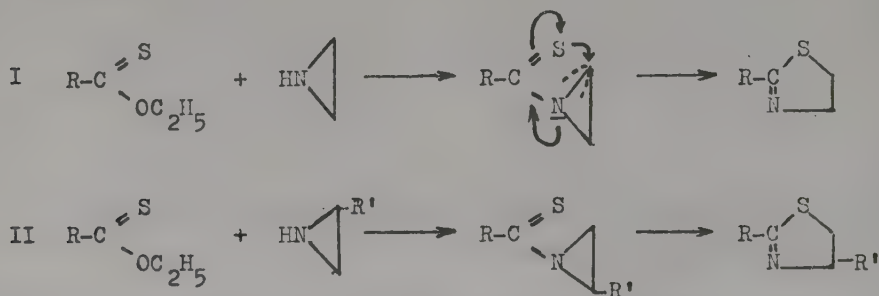
Au cours de ce travail , nous nous sommes attachés à mettre au point deux méthodes originales :

I- Une synthèse des thioamides primaires aliphatiques à partir des amidines NN diéthylsubstituées :

Ces bases sont lysées par l'hydrogène sulfuré en présence de bases organiques tertiaires, en conduisant essentiellement au thioamide non substitué ; la mise au point de ce procédé a nécessité une étude systématique, de la lyse d'un grand nombre d'amidines mono et di-substituées, par des radicaux divers, ce qui a permis de dégager les facteurs intervenant dans l'élimination préférentielle de l'un ou l'autre atome d'azote du complexe intermédiaire. Nous avons ainsi été amenés à choisir les amidines NN diéthylsubstituées ; les rendements de leur lyse par l'hydrogène sulfuré oscille entre 71 et 85% . Les amidines étant facilement obtenues par addition de la diéthylamine sur les nitriles, en présence de chlorure d'aluminium , le procédé présente un grand intérêt préparatif : il est le seul qui permette actuellement d'accéder aux thioamides aliphatiques possédant plus de deux atomes de carbone.



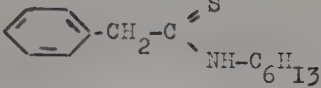
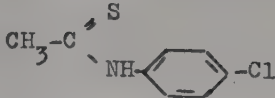
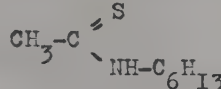
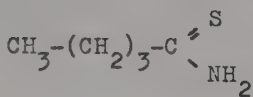
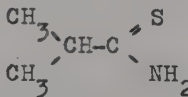
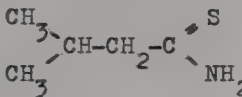
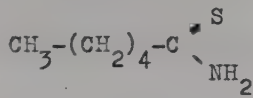
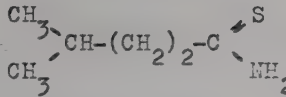
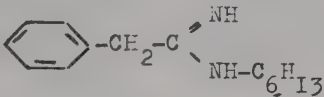
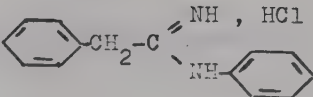
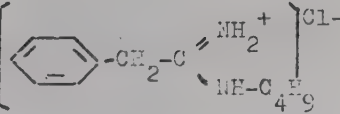
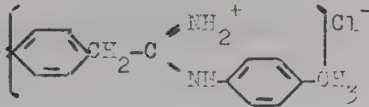
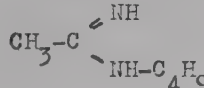
2- La nouvelle synthèse des thiazolines substituées en 2 , ou disubstituées en -2 , 4 met en oeuvre les thioesters de O alcoyle et une aziridine : la thioacylaziridine intermédiaire se transpose en thiazoline par simple chauffage. Nous avons montré la structure des produits obtenus et en particulier celle des thiazolines obtenues avec les alcoyl-2 aziridines (II) en utilisant des méthodes physiques (R.M.N..) et chimiques (aromatisation en thiazoles correspondants).

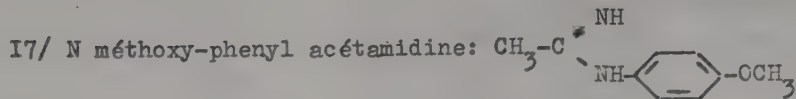
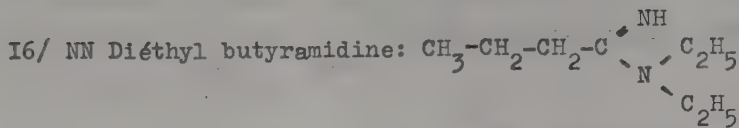
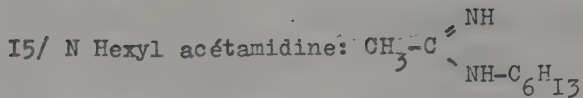
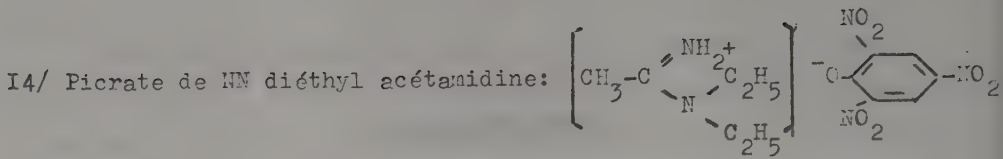


Pour les méthodes établies, nous nous sommes efforcés de donner les mécanismes qui nous paraissent les plus probables.

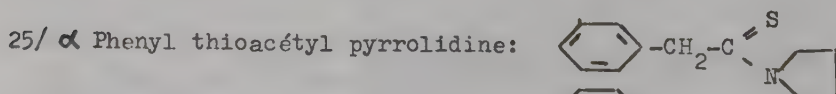
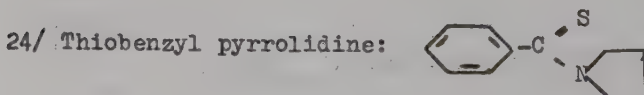
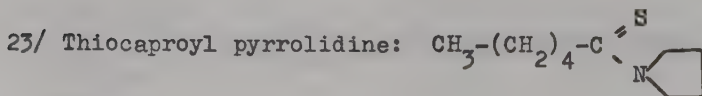
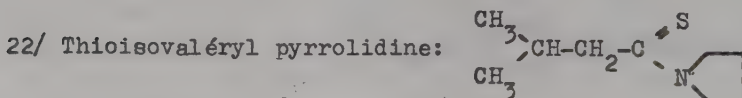
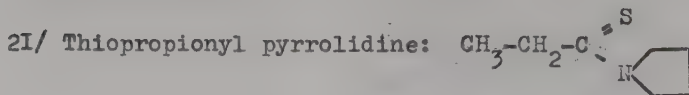
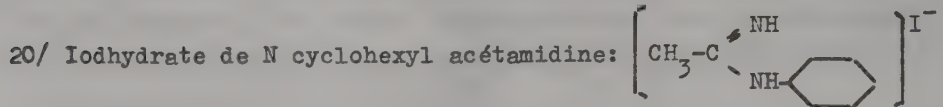
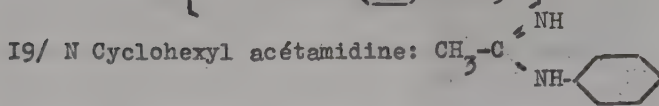
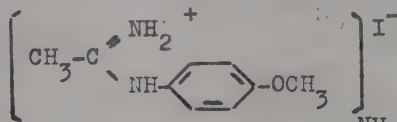
Au cours de ces recherches , une soixantaine de composés nouveaux ont été préparés : Amidines , Thioesters de O éthyle , Thioamides , Thiazolines . Certains (thiazolines) l'ont été dans un but pharmacologique .

CORPS NOUVEAUX

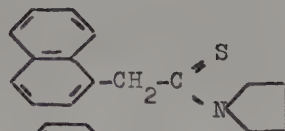
- I/ N Hexyl phenylthioacétamide: 
- 2/ N p.chlorophenyl thioacétamide: 
- 3/ N Hexyl thioacétamide: 
- 4/ Thiovaléramide: 
- 5/ Thioisobutyramide: 
- 6/ Thioisovaléramide: 
- 7/ Thiocapronamide: 
- 8/ Thioisocapronamide: 
- 9/ N Hexyl phenylacétamidine: 
- 10/ chlorhydrate de N phenyl phenylacétamidine: 
- II/ chlorhydrate de N butyl phenylacétamidine: 
- I2/ " de N p.tolyl phenylacétamidine: 
- I3/ N Butylacétamidine : 



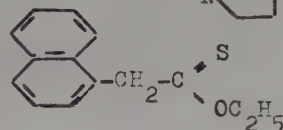
I8/ Iodhydrate de N méthoxy-phenyl acétamidine :



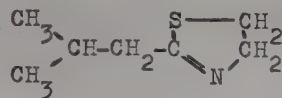
27/ α Naphthyl thioacétyl pyrrolidine:



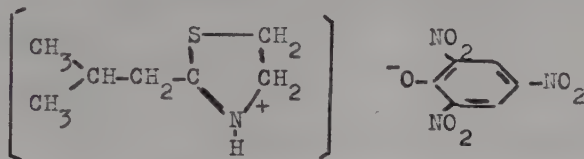
28/ α Naphthyl thioacétate de O éthyle:



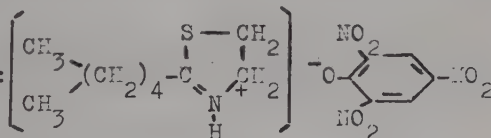
29/ Isobutyl-2-thiazoline:



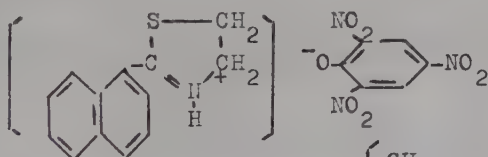
30/ Picrate d'isobutyl-2-thiazoline:



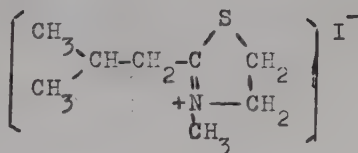
31/ Picrate de pentyl-2-thiazoline:



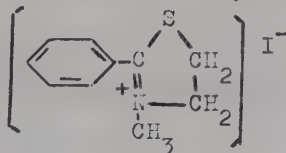
32/ Picrate de β naphthyl -2- thiazoline :



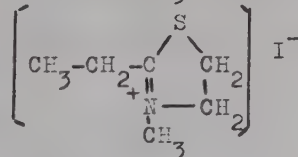
33/ Iodométhylate d'isobutyl-2-thiazoline:



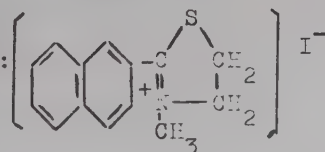
34/ Iodométhylate de phenyl-2-thiazoline:



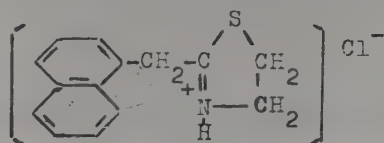
35/ Iodométhylate d'éthyle-2-thiazoline:



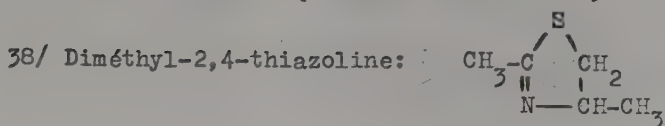
36/ Iodométhylate de β naphthyl-2-thiazoline:



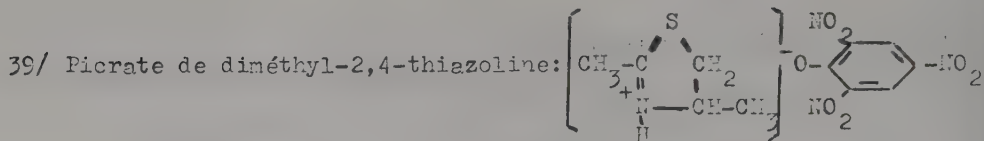
37/ chlorhydrate d' α naphthyl méthyl-2-thiazoline:



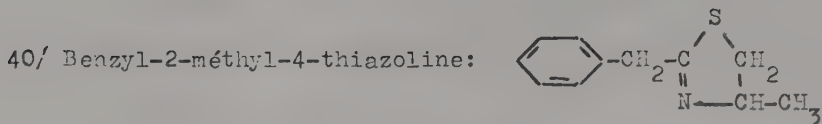
38/ Diméthyl-2,4-thiazoline:



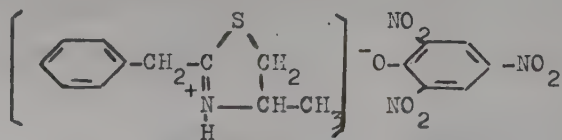
39/ Picrate de diméthyl-2,4-thiazoline:



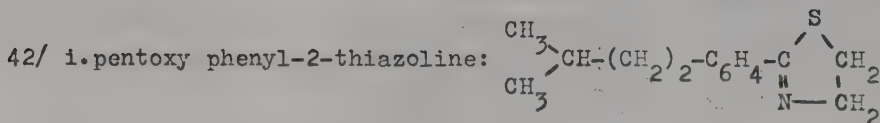
40/ Benzyl-2-méthyl-4-thiazoline:



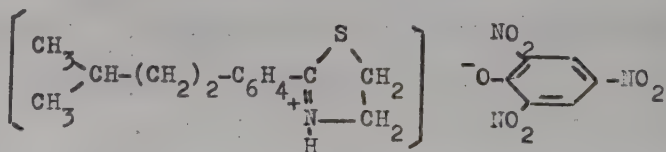
41/ Picrate de benzyl-2-méthyl-4-thiazoline:



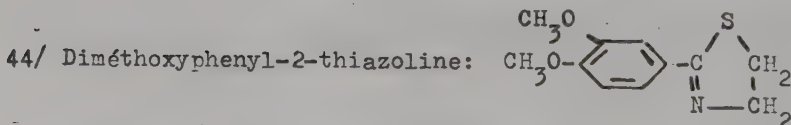
42/ i.pentoxy phenyl-2-thiazoline:



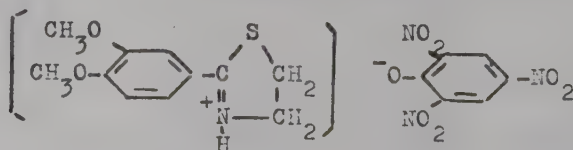
43/ Picrate d'isopentoxy phenyl-2-thiazoline:



44/ Diméthoxyphenyl-2-thiazoline:



45/ Picrate de diméthoxyphenyl-2-thiazoline:



Vu le Président de Thèse :
Monsieur le Professeur Pierre MAITTE

Vu le Doyen de Faculté des Sciences
Monsieur le Professeur André HERPIN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Monsieur Robert MALLET

Vu le Président de Thèse :
Monsieur le Professeur Pierre MAITTE

Vu le Doyen de Faculté des Sciences
Monsieur le Professeur André HERPIN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Monsieur Robert MALLET

